



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.22 (2017/11/02)

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7月3～6日のPRAC会議での採択分.....2

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

- Drug Safety Update Volume 11, Issue 1, August 2017
 - Ibrutinib[‘Imbruvica’]:心室性頻脈性不整脈の報告,ならびにB型肝炎ウイルス再活性化および日和見感染のリスク.....6
 - 副腎皮質ステロイド:全身用製剤のみならず局所用製剤でも中心性漿液性脈絡網膜症のまれなリスクあり.....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・国際機関等から発信された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.22 (11/02) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2017年7月3～6日のPRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the 3-6 July 2017 PRAC meeting

Signal management

通知日:2017/07/20

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/07/WC500232408.pdf

(Web掲載日:2017/08/07)

(抜粋)

本記事は、2017年7月3～6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により採択された勧告が補足情報提出であった場合、MAH^Bが直接その勧告に対応する。採択された勧告が規制措置(製品情報改訂など)であった場合、中央承認薬 (CAP)^Cでは、PRACの勧告内容について承認を得るため、CHMP^Dに提出される。各国承認薬 (NAP)^Eでは、勧告内容について情報を提供するため、CMDh^Fに提出される。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を勧告する場合もある。

CAP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7月17～20日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHは製品情報改訂のための変更 (variation)を提出し、それをCHMPが評価する。

NAP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 Centrally Authorised Product

^D Committee on Medicinal Products for Human Use (医薬品委員会)

^E Nationally Authorised Product

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

表1. 製品情報改訂が勧告された医薬品^G

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 への措置
amoxicillin; amoxicillin/clavulanic acid	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS 症候群) ^H	EudraVigilanceおよび文献からのエビデンスをPRACが検討した結果, MAHに対し, 製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告 (重度皮膚有害反応およびDRESS症候群に関する注意事項を追加)。
ciprofloxacin; meropenem	両薬剤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。	EudraVigilanceおよび文献からのエビデンス, ならびに両薬の先発品のMAHから提出されたデータをPRACが検討した結果, 配合変化 (沈殿物形成) は両薬剤のpHの差によって起こり得るとPRACは判断。 両薬の先発品のSmPC ^I には, 沈殿物形成の防止策が十分盛り込まれている。先発品以外のciprofloxacinおよびmeropenemの含有製品 (点滴静注液) のMAHに対し, 必要に応じ, 製品情報改訂のための変更を3カ月以内に提出するよう勧告 (沈殿物形成の防止策を盛り込む)。
darbepoetin alfa; epoetin alfa; epoetin beta; epoetin theta; epoetin zeta; methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) ^J および中毒性表皮壊死症 (TEN) ^K などの重度皮膚有害反応 (SCAR) ^L	Epoetin含有医薬品のMAHが提出したエビデンスをPRACが検討した結果, これらのepoetin含有医薬品のMAHに対し, 製品情報改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告 (SJS, TENなどのSCARに関する警告を盛り込む)。さらに, 合同で共通のDHPC ^M を配布するよう勧告。
fulvestrant	アナフィラキシー反応	EudraVigilanceからのエビデンスをPRACが検討し, fulvestrantと過敏反応との因果関係が既に確立していることを考慮した結果, fulvestrant含有製品のMAHに対し, 製品情報改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告 (副作用としてアナフィラキシー反応を追加)。

^G 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のみを取り上げた。(訳注)^H drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms^I summary of product characteristics (製品概要)^J Stevens-Johnson syndrome^K toxic epidermal necrolysis^L severe cutaneous adverse reactions^M direct healthcare professional communication (医療従事者向けレター)

電解質および/または糖質を含む点滴静注用輸液	低ナトリウム血症	EudraVigilanceおよび文献からのエビデンスをPRACが検討し、電解質および/または糖質を含む静脈内輸液の投与と低ナトリウム血症との既知の関連を考慮した結果、電解質および/または糖質を含む静脈内輸液のMAHに対し、製品情報改訂のための変更を6カ月以内に提出するよう勧告(低ナトリウム血症に関する注意を記載)。
prednisolone ; prednisone	薬剤性の強皮症腎クリーゼ	文献等のエビデンスをPRACが検討した結果、全身曝露量がprednisolone 15 mg/日相当以上の用量のprednisoloneまたはprednisoneを含有する全身用製剤のMAHに対し、製品情報改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告(薬剤性の強皮症腎クリーゼに関する警告を記載)。外用薬はこのような全身曝露量となる可能性は少ないため、MAHによる対応は不要。

表2. 補足情報提出が勧告された医薬品^G

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への措置
ritonavir ; lopinavir/ritonavir ; levothyroxine	相互作用により levothyroxineの効果の 減弱や甲状腺機能低下 症を引き起こす可能性 がある。	補足情報を2017年9月27日までに提出。
tofacitinib	血管浮腫	補足情報を2017年9月27日までに提出。

表3. その他の勧告が行われた医薬品^G

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への措置
darbepoetin alfa ; epoetin alfa ; epoetin beta ; epoetin theta ; epoetin zeta ; methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) ^J および中毒性表皮壊死症 (TEN) ^K などの重度皮膚有害反応 (SCAR) ^L	<ul style="list-style-type: none"> 表1の同薬に関する製品情報改訂勧告を参照。 Darbepoetin alfa ['Aranesp'] のRMP^Nの改訂。 DHPC^Mの配布。

^N risk management plan (訳注)

desloratadine ; loratadine	小児での体重増加	製品情報改訂案へのコメントを2017年8月24日までに提出。
enzalutamide	肝毒性	次回のPSUR ^o 内で評価。
exenatide	注射器の不正確な使用による高血糖，低血糖などの（重篤な）有害反応	対応不要。

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

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

Vol.15 (2017) No.22 (11/02) R02

【 英MHRA 】

●Ibrutinib[‘Imbruvica’]:心室性頻脈性不整脈の報告,ならびにB型肝炎ウイルス再活性化および日和見感染のリスク

Ibrutinib (Imbruvica ▼): reports of ventricular tachyarrhythmia; risk of hepatitis B reactivation and of opportunistic infections

Drug Safety Update Volume 11, Issue 1, August 2017

通知日:2017/08/15

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/637656/DSU-August_PDF.pdf

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ibrutinib-imbruvica-reports-of-ventricular-tachyarrhythmia-risk-of-hepatitis-b-reactivation-and-of-opportunistic-infections>

心室性不整脈が疑われる症状を発現した患者ではibrutinibの使用を一時中止し,使用を再開する前に,ベネフィット/リスクを評価すること。Ibrutinibによる治療開始前にB型肝炎ウイルス感染の有無を調べる。日和見感染のリスクの高い患者では,予防策の実施を検討すること。



◇医療従事者向け助言

- Ibrutinibの使用に伴う心室性頻脈性不整脈の症例が報告されている。
- 心室性不整脈が疑われる症状(動悸,胸痛,呼吸困難,浮動性めまい,失神など)を発現した患者では,ibrutinibの使用を一時中止し,使用を再開する前に,ベネフィット/リスクを評価すること。
- B型肝炎ウイルス再活性化のリスクに留意し,ibrutinibによる治療の開始前にB型肝炎ウイルス感染の有無を調べる。
- B型肝炎ウイルスの血清検査で陽性の患者については,ibrutinibによる治療開始前に肝疾患の専門医による診察が推奨されている。B型肝炎ウイルス再活性化のリスクを最小限に抑えるため,標準治療に従い患者のモニタリングと管理を行うこと。
- 日和見感染のリスクの高い患者では,標準治療に従って予防策の実施を検討すること。

◇欧州での通常の医薬品安全性レビュー

欧州での通常の医薬品安全性レビューにおいて,ibrutinibの安全性プロファイルが検討された。レビューでは,無作為化比較試験からのデータと科学文献が評価された。市販後における約38,000人・年の使用実態をもとに,世界各地からの医薬品有害反応疑い症例の自発報告もレビューされた。

◇心室性頻脈性不整脈

無作為化比較試験では、ibrutinib使用群で心室性頻脈性不整脈のリスクがやや高かったと報告されている。市販後データおよび臨床試験データから得られたibrutinib関連事象の症例報告に関する2017年の研究¹⁾では、ibrutinib使用群で、心室性頻脈/心室細動の症例11例、心突然死の症例6例が特定された。この17例のうち12例は心疾患の既往のエビデンスのない患者での症例であった。

レビューではまた、ibrutinibの関与が否定できない心室性頻脈性不整脈の有害反応自発報告が2例見出された。

Ibrutinibの製品情報^{A)}は、心室性頻脈性不整脈を、頻度の高い有害反応 (common adverse reaction) (推定発現率は市販後のibrutinib使用患者100人あたり10人未満)として追加するため、改訂中である。

Ibrutinibの使用患者に心室性頻脈性不整脈の徴候・症状(動悸、胸痛、呼吸困難、浮動性めまい、失神、その他)が発現した場合には、ibrutinibの使用を一時中止すること。Ibrutinibの使用再開を検討する場合は、その前に臨床的なベネフィット/リスク評価を十分行うこと。

◇B型肝炎ウイルス再活性化

臨床試験からはB型肝炎ウイルス再活性化に関するデータは得られなかった。というのは、すべての被験者は予めB型肝炎ウイルス感染の有無について検査を受け、陽性であった患者は試験から除外されていたためである。

レビューでは、ibrutinibが関与した可能性が高い(probable)または可能性がある(possible)と判断されたB型肝炎ウイルス再活性化の症例が8例見出された。

Ibrutinibの製品情報は、B型肝炎ウイルス再活性化を、頻度の低い有害反応 (uncommon adverse reaction)として追加するため、改訂中である^{B)}。

Ibrutinibによる治療開始前にB型肝炎ウイルス感染の有無を調べること。B型肝炎ウイルスの血清検査で陽性の患者は、ibrutinibによる治療開始前に肝疾患の専門医を受診することが推奨されている。

B型肝炎ウイルスの血清検査で陽性の患者は、B型肝炎ウイルス再活性化のリスクを最小限に抑えるため、標準治療に従い患者のモニタリングと管理を行うこと。

◇日和見感染

Ibrutinibの適応症である血液学的悪性疾患の患者では、感染症を併発することが多い。

Ibrutinibの製品情報には既に、日和見感染を、頻度が非常に高い有害反応 (very common

^{A)} Ibrutinibの製品情報は次のサイトを参照：<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29383>

^{B)} Ibrutinibの製造業者からの医療従事者向け通知 (Direct Healthcare Professional Communication: DHPC) によれば、製造業者が行った臨床試験でのB型肝炎ウイルス再活性化の発生率は0.2%であった。

DHPCは下記サイトを参照：

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/598dbe0740f0b6794e62337e/Imbruvica_DHPC_170617.pdf

adverse reaction) (市販後のibrutinib使用患者での推定発現率は100人あたり10人以上)として記載されている。

レビューでは、市販後にibrutinibを使用した患者でアスペルギルス症の症例が157例特定され、そのうち43例は致死性であった。また、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎 (PJP)^Cの症例も44例特定されたが、致死例はなかった。臨床試験では、ibrutinib使用群は比較対照群に比べ、アスペルギルス症、PJPのいずれについても、リスク上昇がみられなかった。

致死例が比較的多いことから、医療従事者は、日和見感染のリスクの高い患者すべてに対し、標準治療に従って予防策の実施を検討すべきである。

◇背景

Ibrutinibは、B細胞の成熟に関与しているブルトン型チロシンキナーゼ (BTK)^Dの低分子阻害薬である。Ibrutinibは以下の疾患の成人患者の治療を適応とする。

- 少なくとも1回の治療歴のあるマントル細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病 (CLL)^E (17p欠失のあるCLLを含む)
- ワルデンストローム・マクログロブリン血症

◇報告の要請

Ibrutinibは強化モニタリングの対象となっている*1。Ibrutinibの使用との関連が疑われる医薬品有害反応はすべて、Yellow Card Scheme (副作用報告システム)^Fを介してMHRAに報告すること。

文献

- 1) Lampson BL, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017 129: 2581–84.

参考情報

*1: 原文タイトルの医薬品名の▼ (black triangle) マークは強化モニタリングの対象であることを示している。詳しくは下記サイト、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>

^C Pneumocystis Jirovecii pneumonia

^D Bruton's tyrosine kinase

^E chronic lymphocytic leukaemia

^F Yellow Card Scheme (副作用報告システム)については下記サイトを参照:

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

薬剤情報

◎Ibrutinib〔イブルチニブ, ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.15 (2017) No.22 (11/02) R03

【 英MHRA 】

●副腎皮質ステロイド: 全身用製剤のみならず局所用製剤でも中心性漿液性脈絡網膜症のまれなリスクあり

Corticosteroids: rare risk of central serous chorioretinopathy with local as well as systemic administration

Drug Safety Update Volume 11, Issue 1, August 2017

通知日: 2017/08/15

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/637656/DSU-August_PDF.pdf

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/corticosteroids-rare-risk-of-central-serous-chorioretinopathy-with-local-as-well-as-systemic-administration>

中心性漿液性脈絡網膜症は、全身用副腎皮質ステロイドの使用との関連が知られている網膜障害である。最近、副腎皮質ステロイドの局所使用(吸入および鼻腔内、硬膜外、関節内、皮膚、および眼周囲)に伴う中心性漿液性脈絡網膜症も報告されている。



◇医療従事者向け助言

- 副腎皮質ステロイドによる治療中に、霧視、あるいはその他の視覚障害が発現した場合には報告するよう、患者に助言すること。
- 患者に視覚障害が発現した場合、原因を調べるため眼科医への紹介を検討すること。
- 副腎皮質ステロイドとの関連が疑われる有害反応は、Yellow Card Scheme(副作用報告システム)^Aを介してMHRAに報告すること。

◇背景

副腎皮質ステロイドは、炎症およびアレルギー疾患の治療または症状緩和に幅広い適応がある。主な適応症は以下の通りである。

^A Yellow Card Schemeについては下記サイトを参照：
<https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

- 喘息およびアレルギー性鼻炎
- 全身性の炎症性障害 (関節リウマチなど)
- 皮膚症状 (湿疹など)

◇中心性漿液性脈絡網膜症

中心性漿液性脈絡網膜症 (CSCR)^Bは、眼底後極部に網膜下液が貯留して網膜剥離をきたす疾患である。CSCRは通常片眼だけに発症し、発症した眼では霧視や変視症が生じて、物が実際より小さく見えたり、歪んで見えたりすることが多い。また、患者はまぶしさを感じたり、コントラスト感度が低下することがある。

CSCRを引き起こす正確な機序はまだ分かっていないが、全身用副腎皮質ステロイド、妊娠、クッシング症候群など、疑われるいくつかのリスク因子が文献で論じられている。これらのリスク因子は、コルチゾールが眼に及ぼす作用に関連していると考えられる。

最近、副腎皮質ステロイドの局所使用 (吸入および鼻腔内、硬膜外、関節内、皮膚、および眼周囲)に伴うCSCRの症例が論文に取り上げられている²⁻⁶⁾。これはまれな副作用であるが、どの剤型でも発現している。

霧視は、CSCRの症状の1つであるが、ステロイド治療の確定された副作用の1つでもある。霧視の原因はさまざまであり、白内障や緑内障でも生じ得る。

視覚に問題や異常が生じた場合には報告するよう、患者に助言すること。副腎皮質ステロイドを局所使用した患者で視覚症状が発現した場合には、原因を調べるため眼科医への紹介を検討すること。

文 献

- 1) Royal National Institute of Blind People. Central Serous Retinopathy. <http://www.rnib.org.uk/eye-health/eye-conditions/central-serous-retinopathy> Accessed August 2017.
- 2) Chan LY, et al. Localized topical steroid use and central serous retinopathy. <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2015.1136049> *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 425–26.
- 3) Ricketti PA, et al. Central serous chorioretinopathy secondary to corticosteroids in patients with atopic disease. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3827> *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 123–29.
- 4) Kleinberger AJ, et al. Bilateral central serous chorioretinopathy caused by intranasal corticosteroids: a case report and review of the literature. <https://doi.org/10.1002/lary.21967> *Laryngoscope* 2011; 121: 2034–37.
- 5) Tliba A, et al. Central serous chorioretinopathy secondary to epidural corticosteroid infiltration. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27532541> *Tunis Med* 2016; 94: 166.

^B central serous chorioretinopathy

- 6) Balakrishnan S, et al. Sudden loss of visual acuity following intra-articular steroid injection in to the knee joint: a case report. <https://dx.doi.org/10.1186%2F1757-1626-1-428> *Cases J* 2008; 1: 428.

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子