



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.06 (2018/03/22)

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 11 月 27～30 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 6, January 2018
 - 遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン製剤:重症皮膚有害反応 (SCAR) の非常にまれなリスク.....5

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

- Prescriber Update Vol.38 No.4
 - Donepezil:薬物相互作用8

「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.16(2018) No.06(03/22) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 11 月 27～30 日の PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the 27-30 November 2017 PRAC meeting

Signal management

通知日:2017/12/14

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/12/WC500239799.pdf

(Web掲載日:2018/01/04)

(抜粋)

本記事は、2017年11月27～30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12月11～14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

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 への措置
Insulin (プレフィルドペンおよびカートリッジ): insulin aspart; insulin bovine; insulin degludec; insulin degludec/insulin aspart; insulin degludec/liraglutide; insulin detemir; insulin glargine; insulin glulisine; insulin human (rDNA); insulin human/insulin isophane; insulin lispro; insulin porcine	プレフィルドペンおよびカートリッジからinsulinを取り出すという不適正行為に伴う投薬関連過誤(血糖値異常が引き起こされるリスクが高まる) ^F 。	PRACは、投薬関連過誤や糖尿病に関する専門医の見解、患者の意見、MAH提出のデータなど、入手したエビデンスを検討した結果、標準力価(100単位/mL)および低力価(<100単位/mL)のinsulin製品(プレフィルドペンおよびカートリッジ)のMAHに対し、SmPC ^G 改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告(ペン型注入器/注入ポンプが動作不良の場合にカートリッジからシリンジに液剤を吸引して注射する、という箇所を削除し、カートリッジ製剤は再利用可能な分離型のペン型注入器による皮下注のみが適正であることを追加するなど)。 Insulinの高力価製品および配合剤の投薬関連過誤については、2017年5月29日にPRACから勧告が発表され ^H 、それ以降変更はない。
Tofacitinib	血管浮腫	PRACは、EudraVigilanceから得たエビデンス、およびtofacitinibと血管浮腫に関してMAHから提出されたデータを検討した結果、tofacitinib [‘Xeljanz’]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 [‘Special warnings and precautions for use’, ‘Undesirable effects’の項に過敏反応(血管浮腫、蕁麻疹など)について記載するなど]。

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への措置
Daratumumab	サイトメガロウイルス (CMV) 再活性化	次回の PSUR ^I で評価(2018年1月24日までに提出)
Dasatinib	サイトメガロウイルス (CMV) 再活性化	補足情報を2018年2月7日までに提出

^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以外は省略した。(訳注)^F 詳しくは英 NHS の下記サイトが参考になると思われる。(訳注)<https://improvement.nhs.uk/news-alerts/risk-severe-harm-and-death-withdrawing-insulin-pen-devices/>^G summary of product characteristics^H NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.15 No.16(2017/08/10) 参照。^I Periodic Safety Update Report(定期的安全性最新報告)

ヒト免疫グロブリン	ループス様症候群とその関連の有害事象用語	補足情報を2018年2月7日までに提出
Lapatinib	肺高血圧症	補足情報を2018年2月7日までに提出
Vortioxetine	血管浮腫	補足情報を2018年2月7日までに提出

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への措置
mTOR 阻害薬: everolimus, sirolimus, temsirolimus	視神経症, および 視神経乳頭浮腫	通常のファーマコビジランス活動 ^J
Nivolumab	腫瘍崩壊症候群	現在進行中の PSUR 内で評価
塩化ラジウム (²²³ Ra)	化学療法の治療歴のない患者での骨折および致死例	DHPC ^K の配布。追加措置については、塩化ラジウム (²²³ Ra) に関する Regulation (EC) No 726/2004 第20条にもとづく手続きの中で対処 ^L 。
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きたす可能性がある	現段階で対応不要

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

^J routine pharmacovigilance

^K Direct Healthcare Professional Communication: 医療従事者向け通知, ドクターレター

^L NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.16 No.04 (2018/02/22) 参照。

Vol.16(2018) No.06(03/22) R02

【 英MHRA 】

●遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン製剤:重症皮膚有害反応(SCAR)の非常にまれなリスク

Recombinant human erythropoietins: very rare risk of severe cutaneous adverse reactions (SCARs)

Drug Safety Update Volume 11, Issue 6, January 2018

通知日:2017/01/09

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/recombinant-human-erythropoietins-very-rare-risk-of-severe-cutaneous-adverse-reactions-scars>

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/672518/DSU-Jan-PD-F-for-pub.pdf

遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン(r-HuEPO)^Aの使用に伴い、非常にまれではあるが、生命を脅かす重症皮膚有害反応(SCAR)^B[スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)^C、中毒性表皮壊死症(TEN)^Dなど]の症例がみられている。SJS、TENなどのSCARが発現した患者では、r-HuEPOの使用を永続的に中止すること。



◇医療従事者向け助言

- 遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン(r-HuEPO)の使用患者で、非常にまれではあるが、SJS、TENなどのSCARの症例が報告されていること、また致死例もあったことをMHRAは認識している。
- 長時間作用型のr-HuEPO製剤(darbepoetin alfa, およびmethoxy polyethylene glycol-epoetin beta)では、より重度の症例が報告されている。
- 患者に対し、r-HuEPO製剤による治療の開始時にSCARの徴候・症状について説明し、広範な発疹や水疱形成が発現した場合にはr-HuEPO製剤の使用を中止して直ちに医師の診察を受けるよう指示しておくこと。これらの発疹の前に、発熱やインフルエンザ様症状が生じることが多い。
- SJS、TENなどのSCARが発現した患者では、すべてのr-HuEPO製剤の使用を永続的に中止すること。
- Yellow Card^Eを介して、r-HuEPO製剤の使用との関連が疑われるすべての有害反応を報告すること。

^A recombinant human erythropoietin

^B severe cutaneous adverse reaction

^C Stevens-Johnson syndrome

^D toxic epidermal necrolysis

^E Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。詳しくは、<https://yellowcard.mhra.gov.uk/> を参照。

◇背景

遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン(r-HuEPO)は、赤血球造血刺激因子であり、慢性腎臓病患者での貧血の治療を適応とする。一部のr-HuEPOは、骨髄性白血病以外のがんでの化学療法後の貧血の治療、未熟児での使用、外科手術中に自己血輸血を必要とする成人での使用も適応とする。

英国では以下の5品目のr-HuEPOが承認されている。()内は先発品の販売名。

- epoetin alfa (Eprex)
- darbepoetin alfa (Aranesp), 高グリコシル化エポエチン誘導体
- epoetin beta (NeoRecormon)
- epoetin zeta (Retacrit)
- methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (Mircera)

◇重症皮膚有害反応(SCAR)の非常にまれなリスク

長時間作用型のr-HuEPO製剤であるmethoxy polyethylene glycol-epoetin beta (Mircera)は、2014年に、貧血を伴う慢性腎不全患者でMirceraの初回投与から5日後に重度の粘膜疹を発症した症例が1例報告されて以降、SJSおよびTENのリスクに関連すると考えられている¹⁾。その患者は処置により症状が改善したが、投与再開後に症状が再発した。2015年以降、Mirceraの製品情報にはSCARに関する警告が記載されている。

2017年に、SCARに関する市販後報告を契機として欧州全体でのレビューが行われ(下記参照)、すべてのr-HuEPO製剤は、SJS、TENなどのSCARのリスクに関連すると結論された。SCARの正確な発生頻度は算定できなかったが、頻度は非常にまれであると認識されている。

SCARのリスクについて記載し、SCARが発現した場合にはr-HuEPO製剤の使用を永続的に中止するよう医療従事者および患者に助言するため、すべてのr-HuEPO製剤の製品情報が改訂される。

◇データの要約

レビューでは、2017年2月までに世界中で報告されたすべての症例が評価され、r-HuEPO製剤の使用に伴うSJSの報告が計23件、TENの報告が計14件特定された。1件以上のSJSまたはTENが報告されたエリスロポエチンは、darbepoetin alfa, epoetin alfa, epoetin beta, およびmethoxy polyethylene glycol-epoetin betaであった。8件のSJSおよび1件のTENの報告は、r-HuEPO製剤の使用と因果関係があるとレビューで結論された。長時間作用型のr-HuEPO製剤(darbepoetin alfaおよびmethoxy polyethylene glycol)では、より重度の症例が報告されていた。Epoetin zetaでの報告は特定されなかったが、SCARのリスクはr-HuEPO製剤のクラス効果であるとレビューで結論された。

◇SJSおよびTENの徴候・症状

1. インフルエンザ様症状(発熱, 疲労, 筋肉・関節痛など)
2. 皮膚および口腔粘膜, 眼, 鼻, 咽頭, あるいは生殖器領域での, 発赤や水疱形成を伴う広範な発疹
3. 患部の皮膚での剥離や落屑(重度の熱傷のような外観を呈する)

関連情報

- 2017年9月30日付で, 医療従事者向け通知(Direct Healthcare Professional Communication)が製造業者から発行されている。
‘Recombinant human erythropoietins: Risk of severe cutaneous adverse reactions’
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/59f0822740f0b61abba11387/Epoetins_30_Sept.pdf
- スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)に関する英国NHS(National Health Service)の情報サイト:
<https://www.nhs.uk/conditions/stevens-johnson-syndrome/>

薬剤情報

- ◎Darbepoetin Alfa〔ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え), Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination), エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)]国内:発売済 海外:発売済
 - ◎Epoetin Alfa〔エポエチン アルファ(遺伝子組換え), Epoetin Alfa (Genetical Recombination)](JP), エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)]国内:発売済 海外:発売済
 - ◎Epoetin Beta〔エポエチン ベータ(遺伝子組換え), Epoetin Beta (Genetical Recombination)](JP), エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)]国内:発売済 海外:発売済
 - ◎Epoetin Zeta〔エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)]海外:発売済
 - ◎Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta〔エポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え), Epoetin Beta Pegol (Genetical Recombination), エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)]国内:発売済 海外:発売済
- ※Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin BetaはINN表記ではなく, WHOのATC分類による表記である。

Vol.16(2018) No.06(03/22) R03

【NZ MEDSAFE】

●Donepezil:薬物相互作用

Interactions with Donepezil

Prescriber Update Vol.38 No.4

通知日:2017/12/13

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2017/Donepezil.htm>http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_December2017.pdf

◇重要なメッセージ

- Donepezilは、アルツハイマー病および血管性認知症の治療に用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である。
- Donepezil使用患者に術前処置を行う場合や、他の医薬品を処方しようとする場合には、donepezilとの間に起こり得る相互作用に注意すること。



Donepezilは、アルツハイマー病および血管性認知症の治療に用いられている、選択的かつ可逆性のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である^{1,2)}。アルツハイマー病は認知症のうち最も多い病型であり、人口の高齢化に伴い、患者数の増加が予想されている。

Donepezilの使用患者において、他の医薬品による治療を要する場合、相互作用の可能性を考慮すべきである。特に重要なのは、患者に術前処置を行う場合である。例えば、donepezilをsuxamethoniumと併用した場合、suxamethoniumの脱分極性筋弛緩作用が大幅に増強することがある。またatracuriumと併用した場合、atracuriumの筋弛緩作用の持続時間が短縮したり、筋弛緩作用が減衰することがある^{3,4)}。

Donepezilとの相互作用が知られている医薬品を表1に示す。さらに詳しい情報は、それぞれの医薬品の添付文書をウェブサイト^Aで検索することができる。また、New Zealand Formularyのサイト^Bで相互作用について検索することができる。

表1: donepezilとの相互作用の可能性のある主な医薬品^{1,2,5)}

相互作用の種類	医薬品グループ	相互作用する医薬品の例	相互作用による影響
薬力学的相互作用	非脱分極性筋弛緩薬	pancuronium, rocuronium, vecuronium, atracurium, mivacurium	Donepezilとの併用により、これらの薬剤の作用が減衰する可能性がある。

^A ニューージーランドで販売されている医薬品の添付文書を検索できるサイト:

<http://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

^B http://nzf.org.nz/nzf_6272 (ただし、ニューージーランド、クック島、ニウエ、トケラウの居住者のみアクセス可能)

	脱分極性神経筋遮断薬	suxamethonium	Donepezilとの併用により、この薬剤の作用が増強する可能性がある。
	コリンエステラーゼ阻害薬	neostigmine, pyridostigmine	Donepezilとの相乗効果が生じる。
	β遮断薬	atenolol, carvedilol, metoprolol, propranolol	Donepezilとの併用により、徐脈のリスクが高まる可能性がある。
薬物動態学的相互作用	CYP3A4阻害薬 CYP2D6阻害薬	itraconazole, erythromycin, ketoconazole, fluoxetine, quinidine	これらの薬剤との併用により、donepezilの代謝が阻害される可能性がある。臨床的な影響は不明。
	CYP3A4誘導薬 CYP2D6誘導薬	rifampicin, phenytoin, carbamazepine, dexamethasone	これらの薬剤との併用により、donepezilの代謝が促進され、作用が減弱する可能性がある。

ニュージーランドの医薬品有害反応モニタリングセンター (CARM)^cは、donepezilとの薬物相互作用の報告を4件受けている。そのうち3件は、metoprololとの相互作用により徐脈が生じたことが報告されている。引き続き、donepezilの使用に伴う有害反応(薬物相互作用を含む)はすべてCARMに報告すること。

文献および関連資料

- 1) Pfizer New Zealand Ltd. 2012. *Aricept New Zealand Data Sheet* 25 October 2012. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/AricepttabAriceptDtab.pdf (accessed 29 September 2017).
- 2) REX Medical Limited. 2014. *Donepezil New Zealand Data Sheet* 8 January 2014. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/d/donepeziltab.pdf (accessed 29 September 2017).
- 3) AstraZeneca Limited. 2014. *Suxamethonium Chloride BP New Zealand Data Sheet* 9 December 2014. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/s/SuxamethoniumChlorideinj.pdf (accessed 8 November 2017).
- 4) GlaxoSmithKline NZ Ltd. 2013. *Tracrium Data Sheet* 20 November 2013. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/t/Tracriuminj.pdf (assessed 29 November 2017).
- 5) New Zealand Formulary. 2017. *New Zealand Formulary v64* 1 October 2017. URL: <http://nzf.org.nz/> (accessed 4 October 2017).

◆ 関連するNIHS医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.12 (2012/06/07) (DonepezilとSSRIおよびSNRIとの相互作用)

薬剤情報

©Donepezil[ドネペジル塩酸塩, Donepezil Hydrochloride] (JP), 認知症治療薬] 国内: 発売済

^c Centre for Adverse Reactions Monitoring

海外:発売済

◎Suxamethonium Chloride〔{スキサメトニウム塩化物水和物, Suxamethonium Chloride Hydrate}
(JP), 筋弛緩薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Atracurium Besilate〔筋弛緩薬〕海外:発売済

◎Metoprolol〔{メプロロール酒石酸塩, Metoprolol Tartrate} (JP), β 遮断薬(β 1選択性), 降圧薬〕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