



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.10 (2018/05/17)

目次

各国規制機関情報

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

- Clarithromycin[‘Biaxin’]: 追加データから心疾患患者で長期的リスクが上昇する可能性が示される(FDAのレビュー) 2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Valproate 製品: 妊娠中の曝露に関する新たな制限および避妊プログラムを CMDh が支持 6
- シグナルに関するPRACの勧告—2018年2月5～8日のPRAC会議での採択分 10

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学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す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.10(05/17) R01

【 米FDA 】

- Clarithromycin[‘Biaxin’]: 追加データから心疾患患者で長期的リスクが上昇する可能性が示される(FDA のレビュー)

FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease

Drug Safety Communication

通知日:2018/02/22

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM597723.pdf>

◇概要

FDAは、心疾患患者に抗菌薬のclarithromycin[‘Biaxin’]を処方する前には慎重に検討するよう勧告する。投与の数年後に心臓障害や死亡のリスクが高まる可能性があるためである。この安全性問題は大規模臨床試験のCLARICOR試験²⁾ *¹⁾で最初に特定され、さらに同試験に参加していた冠動脈性心疾患患者を10年間追跡したフォローアップ研究¹⁾が行われた。その結果をFDAがレビューして、今回の勧告を行うに至った。

レビューの結果、FDAは心疾患患者での死亡リスク上昇に関する新たな警告を追加し、処方者に対し、心疾患患者には他の抗菌薬の使用を検討するよう勧告した。またFDAは、clarithromycinの製品表示にこの試験の結果について記載した。Clarithromycinの使用患者での安全性報告については、FDAが通常行っている医薬品安全性モニタリングの一環として、引き続きモニターする。

◇医療従事者向け勧告

医療従事者はこの重大なリスクについて認識すべきであり、患者、特に心疾患のある患者に、短期間であれ、clarithromycinを処方しようとする場合、そのベネフィットとリスクを考量し、利用可能な他の抗菌薬の使用を検討すべきである。どの適応でclarithromycinを使用するにせよ、心疾患のある患者にはclarithromycinによって起こり得る心血管障害の徴候・症状についてあらかじめ伝えておくこと。

◇患者向け勧告

患者は、特に感染症の治療のため抗菌薬の処方を受ける場合、心疾患があるか否かを担当医に伝えるべきである。Clarithromycinのベネフィットとリスクについて、またその代替治療について、担当医と相談すること。自己判断で心疾患治療薬や抗菌薬の使用を中止せず、まず担当医に相談すること。担当医の監督を受けずに自己判断で中止すると、危険な事態を招く可能性がある。心

臓発作や脳卒中の症状(胸痛, 息切れや呼吸困難, 身体の一部もしくは片側の疼痛や脱力, 不明瞭発語など)が発現した場合, 直ちに医師の診察を受けること。

◇背景

Clarithromycinは, 他の抗菌薬と同様, 皮膚, 耳, 鼻, 肺, その他の部位でのさまざまな種類の感染症の治療に用いられる。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染患者でよく起こる肺感染症の一種のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)感染もその一つである。しかし, 心疾患は clarithromycin の適応に含まれていない。Clarithromycinは25年以上使用されており, 先発品は [‘Biaxin’] の名前で販売され, 後発品はさまざまな製薬会社から販売されている。Clarithromycin は細菌の増殖を抑えることで効果を発揮する。感染症の中には, 治療せず放置した場合, 進行して深刻な健康問題が生じるものもある。

◇CLARICOR試験²⁾について

この大規模臨床試験において, clarithromycinを2週間投与する治療コースを受けた冠動脈性心疾患患者を1年以上追跡したところ, 死亡数の予想外の増加がみられた。Clarithromycin使用群ではなぜプラセボ群と比べ死亡数が増加するのかについては不明であった。

死亡や他の重篤な心関連問題の増加がみられた観察研究もあれば, みられなかった研究もあった。どの研究にも, デザイン上の限界があった。冠動脈疾患のある患者またはない患者を対象として, これまでに発表された6つの観察研究では, clarithromycinによる長期的リスクが示された研究(2研究)^{3,4)}もあれば, 示されなかった研究(4研究)⁵⁻⁸⁾もあった。全体として, それらの観察研究よりも, 前向きプラセボ対照試験であるCLARICOR試験の結果で, リスク上昇のエビデンスが最も強く示されている。これらの研究からは, なぜ心疾患患者で死亡リスクが高いのか原因を特定することはできなかった。

さらに, 心疾患のない患者を対象として, あらかじめ長期的な安全性評価項目を設定し, clarithromycinによる治療後を追跡した前向き無作為化比較試験は行われていない。現時点で, 心疾患のない患者での研究データがなく, また観察研究の結果がさまざまであったことから, CLARICOR試験の結果を心疾患のない患者に当てはめることができるかを判断することはできない。

FDAは, 2005年12月にもこの安全性問題について通知を行っている^Aが, その時点ではCLARICOR試験の10年間の追跡結果がまだ得られていなかった。

医療従事者および患者に対し, clarithromycin, および他の医薬品に関わる副作用をFDAのMedWatch有害事象報告プログラム^Bに報告するよう, 強く要請する。

^A <https://wayback.archive-it.org/7993/20170722190442/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084280.htm>

・NIHS 医薬品安全性情報【WHO】Vol.4 No.05 (2006/03/09) 参照。

^B MedWatch の詳細は下記サイトを参照:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting.home>

文献

- 1) Winkel P, Hilden J, Fischer Hansen J, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *International Journal of Cardiology* 2015; 182:459-465.
- 2) Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicenter trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006;332:22-7.
- 3) Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013 Mar 20;346:f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235.
- 4) Mosholder AD, Lee JY, Zhou EH, et al. Long-term risk of acute myocardial infarction, stroke and mortality in adult outpatients treated with clarithromycin: a retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *Journal of Epidemiology*, kwx319, <https://doi.org/10.1093/aje/kwx319>.
- 5) Andersen SS, Hansen ML, Norgaard, ML, et al. Clarithromycin use and risk of death in patients with ischemic heart disease. *Cardiology* 2010;116:89-97.
- 6) Root AA, Wong AY, Ghebremichael-Weldeselassie Y, et al. Evaluation of the risk of cardiovascular events with clarithromycin using both propensity score and self-controlled study designs. *Br J Clin Pharmacol* 2016 Aug;82(2):512-21.
- 7) Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016 Jan 14;352:h6926. doi: 10.1136/bmj.h6926.
- 8) Inghammar M, Nibell O, Pastemak B, Melbye M, Svanström H, Hviid A. Long term risk of cardiovascular death with use of clarithromycin and roxithromycin - a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2017; Nov 16: doi: 10.1093/aje/kwx359 [Epub ahead of print].

関連情報

- FDAのclarithromycin[‘Biaxin’]に関する情報：
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm196243.htm>
- 経口用clarithromycinに関する情報：
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0009645/?report=details%20-%20uses>

参考情報

*1:CLARICOR試験

冠動脈疾患には炎症が関与していると考えられており, 細菌感染によって急性冠動脈症候群が促進されることは既に知られていたことから, 安定冠動脈疾患患者におけるclarithromycin投与の有効性について検討することを目的として行われた試験。主要評価項目は, 3年間の追跡期間での全死亡, 心筋梗塞, または不安定狭心症発生の複合。

ClinicalTrials.govのCLARICOR試験のサイト:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00121550?term=CLARICOR&rank=1>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【WHO】Vol.4 No.05(2006/03/09)

薬剤情報

©Clarithromycin〔クラリスロマイシン(JP), 14員環系マクロライド, 抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.16(2018) No.10(05/17) R02

【 EU EMA 】

●**Valproate 製品:妊娠中の曝露に関する新たな制限および避妊プログラムを CMDh が支持**

New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed - Member State representatives agree new restrictions and pregnancy prevention programme

Referral

通知日:2018/03/23

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/03/WC500246391.pdf

◇概要

胎児へのvalproateの曝露を防止するための新たな対策がEMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aにより勧告され、CMDh^Bはそれを承認した。母体内でvalproateに曝露された出生児では奇形や発達障害が生じるリスクが高まるためである。

Valproate製品は、EU加盟国で、てんかんおよび双極性障害の治療を適応として各国ベースの承認を受けており、また一部の国では片頭痛の予防も適応としている。今回の新たな対策は、妊娠中のvalproate製品の使用を、片頭痛あるいは双極性障害の治療では禁ずること、てんかんの治療では他に有効な治療薬がない場合を除いて禁ずることなどである。

さらに、妊娠する可能性のある女性および女児では、新たに定められた避妊プログラムの条件を満たさない限り、valproate製品を使用してはならない。この避妊プログラムは、リスクおよび避妊の必要性を患者に十分認識させるため設けられたものである。

Valproate製品のパッケージに妊娠中の使用に伴うリスクについて視覚に訴える警告(枠で囲み、警告マークなども添える)が記載され、患者向け警告カード(patient alert card)がパッケージに添付されて毎調剤時に薬剤とともに患者に渡される。

今回CMDhが承認した新たな対策は、PRACにより勧告されたものである。PRACは、valproate製品のリスクを患者に周知させるためこれまでも勧告を行っている^Cが、それでもなお女性に正しい情報がタイムリーに伝わっていないとは限らないと考え、CMDhもそれに同意を示した。したがって、この新たな対策は、valproate製品の使用に対するこれまでの制限を強化し、このリスクを女性に周知させることをさらに強く義務付けるものである。

Valproate製品の販売業者に対しても、このリスクの性質と程度を調べるための追加研究を実施し、valproate製品の使用状況、および妊娠中の使用による長期的な影響をモニターするよう求めて

^A Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee

^B 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)。EU加盟国、アイスランド、リヒテンシュタイン、およびノルウェーの医薬品規制機関を代表する機関。

^C 2014年11月21日付発行の通知:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177637.pdf

・NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.12 No.23 (2014/11/06) 参照。

いる。

CMDhの見解は多数決によって可決されたため、今後欧州委員会(EC)に提出され、全EU加盟国で法的拘束力を持つ最終決定が行われる。

◇患者および医療従事者向け情報

- Valproate製品は、EU加盟国で、てんかんおよび双極性障害の治療を適応とし、また一部の国では片頭痛の治療も適応として、長年販売されている。妊娠中に使用した場合、胎児の奇形や出生後の発達障害を引き起こす可能性のあることが知られている。
- 女性にこれらのリスクについてより周知させ、他の治療薬がない場合を除き、女兒および女性でのvalproateの使用を抑制するための対策がこれまでも取られてきたが、依然としてこの情報が患者に十分伝わっていないことがエビデンスから示されている。
- そのため、妊娠する可能性のある女性および女兒でのvalproate製品の使用は、特別な**避妊プログラム**に従わない限り、今後、禁忌とする。避妊プログラムには以下のような条件が含まれている。
 - 個々の患者について、妊娠する可能性を評価する
 - 必要に応じて、治療開始前および治療中に妊娠検査を実施する
 - 全治療期間を通して、valproate製品による治療のリスクおよび有効な避妊の必要性についてカウンセリングを実施する
 - 専門医が少なくとも年1回、継続中の治療の見直しを実施する
 - この年1回の見直しの際に使用すべき新たなリスク確認書^Dを導入する。リスク確認書は、処方者が適切な助言を行い、患者がそれを理解しているか確認するため、双方が入念にチェックするためのものである
- 思春期前の女兒も含め、valproateは、他に適切な治療薬がない場合を除き、決して使用すべきではないことは従来通りである。
- **妊娠中**にはvalproateの使用は禁忌であり、妊娠を計画している女性では、専門医の適切な助言に従い、他の治療薬を選択すべきである。しかしながら、valproateに代わる適切な治療薬がなく、適切な支援と助言を必要とする女性のてんかん患者が少数いると考えられる。
- 患者および医師にとって手引となる**教育資料**についても、最新の状況を反映させ、使用者の年齢に適した助言を盛り込むため改訂される予定である。さらに、valproate製品の調剤時に、薬剤師が患者とともに十分確認できるような**患者向け警告カード**(patient alert card)がパッケージに添付される予定である。
- 使用している医薬品について患者が担当の医療従事者に相談することは重要である。**Valproateを処方された女性・女兒は、自己判断で使用を中止せず、まず担当医に相談すること。自己判断で中止した場合、使用した女性自身や胎児に悪影響が生じる可能性がある。**

^D risk acknowledgement form

- この勧告の実施に伴い、追って医療従事者に各国規制機関から追加情報が送付される。

◇販売業者への勧告

Valproate製品の販売業者は、valproateの使用に伴うリスクの性質と程度を調べるため追加研究を実施し、valproateの使用状況、および妊婦での使用の長期的影響をモニターしなければならない。例えば、医療従事者および患者に対して調査を行い、この新たな対策の周知度と有効性を評価する、既存のレジストリのデータを用いて、妊娠中にvalproateを使用した母親の出生児での奇形（胎児抗痙攣剤症候群）について、また他の抗てんかん薬と比較した場合について追加調査を行うなど。また、父親のvalproateへの曝露はその児に奇形や発達障害（自閉症を含む）が生じるリスクに関連するかを調べる後ろ向き観察研究、valproateの使用の中止およびvalproateからの切り替えに関するベストプラクティスを評価し特定するための観察研究などもある。

さらに、valproate製品のすべての販売業者は、医薬品をでき得る限り安全に使用するための対策を詳細に示すリスク管理計画(risk management plan)を策定する必要がある。

◇勧告の根拠

この新たな対策は、valproateの使用実態調査、valproateの影響に関する臨床および検査データのエビデンスなど、入手した科学的エビデンスをレビューした結果にもとづいている。レビューの中でPRACは、提出された意見書、専門家会議、関係者（医療従事者、患者団体、患者およびその家族など）との協議、公聴会を通して、医療従事者および患者（妊娠中のvalproateの使用による影響を受けた女性およびその出生児を含む）に幅広く助言を求めた。

参考情報

※2018年4月24日付で発行されたDrug Safety Updateの中で、英MHRAは本件について同様の禁忌の通知を行っている。この記事には文献情報などのエビデンスが13報引用されている。

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilim-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met>

Drug Safety Update の記事の引用文献（抜粋）

- 1) Meador K, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244–52.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70323-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70323-X)
- 2) Christensen J, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309: 1696–703.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>
- 7) Meador KJ, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic

Drugs. *NEJM* 2009; 360: 1597–605

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0803531>

※2018年4月18日付の*BMJ*誌で Angus-Leppanらは本件に関し、欧州(EMAの本記事の原文)、米国、英国、フランス、ニュージーランドなどでの規制措置について紹介している。また、特に特発性全身性てんかん患者では valproate が唯一の効果的な治療である場合があることを挙げ、十分な情報にもとづき治療法を決定できるよう、valproate のリスクとベネフィット、および代替治療について専門医が女性患者に説明することの重要性について述べている。

Angus-Leppan H, Liu RSN: Weighing the risks of valproate in women who could become pregnant. *BMJ*. 2018 Apr 18;361:k1596.

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.13 No.03 (2015/02/12), 【EU EMA】Vol.12 No.23 (2014/11/06), 【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23), Vol.9 No.15 (2011/07/21), 【豪TGA】Vol.12 No.22 (2014/10/23), ほか

薬剤情報

◎Valproic Acid[バルプロ酸ナトリウム, Sodium Valproate (JP), 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬, 片頭痛治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.16(2018) No.10(05/17) R03

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2018 年 2 月 5～8 日の PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the 5-8 February 2018 PRAC meeting

Signal management

通知日:2018/02/22

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2018/02/WC500243854.pdf

(Web掲載日:2018/03/05)

(抜粋)

本記事は、2018年2月5～8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 (CAP)^CではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)^Dへ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)^E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)^F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(2018年2月19～22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 Centrally Authorised Product

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E Nationally Authorised Product

^F 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^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
Filgrastim; lenograstim; lipegfilgrastim; pegfilgrastim	大動脈炎	MAHから入手したエビデンスを検討した結果、因果関係の可能性に妥当性をみとめたため、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 (SmPC ^H および患者向け添付文書の「警告および使用上の注意」の項などに大動脈炎に関する記載を追加)。
Hydroxycarbamide	皮膚エリテマトーデス	MAHから入手したエビデンスを検討した結果、hydroxycarbamide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 (SmPCおよび患者向け添付文書に全身性および皮膚エリテマトーデスに関する記載を追加)。
Ritonavir; lopinavir/ritonavir; ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir; levothyroxine	Ritonavir含有製品とlevothyroxineとの相互作用により、levothyroxineの有効性低下および甲状腺機能低下症を引き起こす可能性がある。	PRACは、EudraVigilanceおよび文献のデータ、MAHからの回答およびPKWP ^I の助言を含め、得られたエビデンスを検討した結果、この薬物相互作用を否定できないと結論した。すべてのritonavir含有製品および、levothyroxine含有製品のMAHに対し、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 (SmPCおよび患者向け添付文書に薬物相互作用の記載を追加)。加えて、加盟国は各国の患者団体に今回のシグナル評価の結果について知らせるよう勧告。

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
Biotin	臨床検査への干渉	補足情報を2018年4月11日までに提出。
Varenicline	意識消失	補足情報を2018年4月11日までに提出。

^G 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)^H summary of product characteristics^I Pharmacokinetics Working Party

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
Apixaban; dabigatran; edoxaban; rivaroxaban	コレステロール塞栓症	通常のパーマコビジランス活動 ^J で対応。
Baricitinib	肺炎	製品情報改訂のための変更, PSUR ^K に含めた補足情報を, 2018年4月24日までに提出。
ヒト第VIII因子(血漿由来): ヒト第VIII因子(抗血友病A因子); ヒト第VIII因子(インヒビターバイパス分画製剤); ヒト第VIII因子/ヒトフォン・ヴィレブランド因子複合体 組換え型第VIII因子: 抗血友病因子(組換え型); efmoroctocog alfa; lonoctocog alfa; moroctocog alfa; octocog alfa; simoctocog alfa; susoctocog alfa; turoctocog alfa	治療歴のない血友病A患者でのインヒビター発現に関し, 血漿由来の第VIII因子と組換え型の第VIII因子とで異なる可能性 ^L 。	PSURでモニターする。
Paracetamol	妊娠中のparacetamol使用に伴う小児の神経発達および泌尿生殖器への影響。	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 Periodic Safety Update Report(定期的安全性最新報告)^L NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.15 No.25(2017/12/14)参照。(訳注)

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子