



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.01 (2020/01/09)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2019年10月28～31日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル .....2
  - 静注用鉄含有医薬品 (iron sucrose, iron carboxymaltose, iron isomaltoside, iron dextran, sodium ferric gluconate)一冠動脈攣縮 .....3

##### 【カナダHealth Canada】

- Health Product Infowatch – October 2019
  - Estradiol: MTF (male to female transgender) 患者でのホルモン治療に伴う精巣癌 .....4

「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.18(2020) No.01(01/09) R01

### 【 EU EMA 】

- 2019年10月28～31日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(iron sucrose, iron carboxymaltose, iron isomaltoside, iron dextran, sodium ferric gluconate)

#### PRAC recommendations on signals adopted at the 28-31 October 2019 PRAC meeting

#### Signal management

通知日:2019/11/25

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2019-prac-meeting_en.pdf)

(抜粋)

本記事は、2019年10月28～31日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>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<sup>B</sup>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<sup>C</sup>。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)<sup>D</sup>ではPRACの勧告内容がCHMP(ヒト用医薬品委員会)<sup>E</sup>へ承認を得るため提出され、各国承認薬(NAP)<sup>F</sup>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)<sup>G</sup>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(2019年11月11～14日)で承認が得られており、それに従ってMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)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。

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-signal-management\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf)



<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>B</sup> marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

<sup>C</sup> 原文には、製品情報改訂の勧告には至らず「補足情報提出が勧告された医薬品」および「その他の勧告が行われた医薬品」のリストも掲載されているが、本記事では省略した。(訳注)

<sup>D</sup> Centrally Authorised Product(中央審査方式で承認された医薬品)

<sup>E</sup> Committee on Medicinal Products for Human Use

<sup>F</sup> Nationally Authorised Product(各国審査方式で承認された医薬品)

<sup>G</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

## 製品情報改訂が勧告された医薬品

1. 静注用鉄含有医薬品 (iron sucrose, iron carboxymaltose, iron isomaltoside, iron dextran, sodium ferric gluconate) (いずれも CAP<sup>D</sup> 以外)

## ◇安全性シグナルとして特定された有害事象:冠動脈攣縮

PRACは、MAHから提出された臨床試験および市販後使用からのデータ、ならびに文献から得られたエビデンスを検討した結果、静脈注射用鉄含有医薬品の使用とKounis症候群との間に十分な因果関係が存在するとして、iron sucrose, iron carboxymaltose, iron isomaltoside, iron dextran, sodium ferric gluconateを含有する各医薬品の製品情報に注意事項を記載することに同意した。

したがって、iron sucrose, iron carboxymaltose, iron isomaltoside, iron dextran, sodium ferric gluconateを含有する各医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) をPRACの勧告の公表後2カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容<sup>H</sup>

製品概要 (SmPC)<sup>I</sup>の“Special warnings and precautions for use” (特別な警告および使用上の注意)の“Hypersensitivity reactions” (過敏反応)の項に「Kounis症候群 (心筋梗塞を引き起こすことのある急性アレルギー性冠動脈攣縮) に進行した過敏反応の症例が報告されている」との記載を追加する。

“Undesirable effects” (望ましくない作用)の“Cardiac disorders” (心障害)の項に、頻度“Not known”としてKounis症候群を追加する。

## 薬剤情報

◎Iron sucrose [含糖酸化鉄, Saccharated Ferric Oxide, 鉄欠乏性貧血治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Iron sucroseはINN名ではなく、USANによる表記。

◎Ferric carboxymaltose [カルボキシマルトース第二鉄, 鉄欠乏性貧血治療薬] 国内: 製造販売承認済 (2019.03.26) 海外: 発売済

※原文中のiron carboxymaltoseはINN名ではない。

◎Ferric derisomaltose [鉄欠乏性貧血治療薬] 国内: 開発中 (phase III/2019.11.06現在) 海外: 発売済

※原文中のiron isomaltosideはINN名ではない。

◎Iron dextran [鉄欠乏性貧血治療薬] 海外: 発売済

<sup>H</sup> 患者向け添付文書 (Package leaflet) もこれに準じて改訂が勧告された。(訳注)

<sup>I</sup> summary of product characteristics

※Iron dextranはINN名ではなく、USAN, USPによる表記。

◎Sodium ferric gluconate complex [鉄欠乏性貧血治療薬] 海外: 発売済

※Sodium ferric gluconate complexはINN名ではなく、USANによる表記。

## Vol.18 (2020) No.01 (01/09) R02

### 【 カナダ Health Canada 】

●Estradiol: MTF (male-to-female transgender) 患者でのホルモン治療に伴う精巣癌

#### Estradiol and testicular cancer

#### Health Product InfoWatch – October 2019

通知日: 2019/10/30

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-october-2019.html#a3.1>

Health Canadaは、エストロゲン療法を受けていた38歳のMTF患者<sup>A</sup>での精巣癌の症例報告を受けた。患者はエストロゲン療法を受けるまでは健康であった。

患者は、腹痛、背部痛、7 kgの体重減少、および陰嚢腫脹により救急科を受診した。患者は、estradiolおよびspironolactoneを用いた、男性から女性へ移行するためのホルモン治療を15カ月間受けていた。他の医薬品は使用しておらず、精巣癌の既往および家族歴はなかった。喫煙歴はあったが、娯楽薬<sup>B</sup>の使用歴はなく、アルコール摂取はまれであった。

検査の結果、右精巣腫瘍がみとめられた。CT検査により、右鼠径部の病変、および右水腎症を伴う後腹膜腫瘍がみられた。さらに、腸骨大腿深部静脈血栓症および腹部リンパ節腫大も発現していた。腫瘍マーカーは、AFP<sup>C</sup>が2.5 µg/L未満、β-hCG<sup>D</sup>が2526 IU/L、LDH<sup>E</sup>が5294 U/Lであった。腫瘍は、ステージIIICの胚細胞腫瘍(Tx, N3, M1a, S3) \*<sup>1</sup>と分類された。

Dalteparinによる抗凝固療法が開始され、次いでbleomycin, etoposide, およびcisplatinによる化学療法が施行された。ホルモン療法は中止された。化学療法を4クール終了した後、患者は右精巣摘除術を受けた。その後のCT検査で、後腹膜に腫瘍の残存がみとめられた。腫瘍の部位、および手術に伴うリスクから、切除は推奨されなかったため、3カ月毎のPET<sup>F</sup>検査とCT検査により腫瘍の経過観察が行われた。

化学療法の終了後、ホルモン治療が再開された。患者には、エストロゲン療法に伴い血栓症の

<sup>A</sup> male-to-female transgender: 生物学的には男性の身体を持つが、性自認は女性であり、女性として暮らしている/暮らすことを希望している個人 (訳注)

<sup>B</sup> recreational drug 医療以外の用途で乱用される薬物。向精神薬、違法ドラッグなどを含む (訳注)

<sup>C</sup> alpha-fetoprotein (α-フェトプロテイン)

<sup>D</sup> beta-human chorionic gonadotropin (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンβサブユニット)

<sup>E</sup> lactic dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)

<sup>F</sup> positron emission tomography (ポジトロン断層撮影)

リスクがあること、および精巣癌が発現する可能性のあることが伝えられた。抗凝固薬はdalteparinからrivaroxabanに変更された。診断から2年後の腫瘍マーカーは正常範囲内であった。

本症例の詳細は論文で発表されている<sup>1)</sup>。また、文献から、類似の症例が2例見出された<sup>2, 3)</sup>。この2例はいずれも重篤例で、MTF患者であった。

Health Canadaは、外因性エストロゲンの使用に伴う精巣癌のリスクについて、継続的にモニタリングおよび評価を行うため、医療従事者に対し同様の症例を報告するよう奨励する。

## 文 献

- 1) Chandhoke G, Shayegan B, Hotte SJ. Exogenous estrogen therapy, testicular cancer, and the male to female transgender population: a case report. *J Med Case Rep* 2018;12(1):373.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Exogenous+estrogen+therapy%2C+testicular+cancer%2C+and+the+male+to+female+transgender+population%3A+a+case+report>
- 2) Kobori Y, Suzuki K, Iwahata T, et al. Mature testicular teratoma with positive estrogen receptor beta expression in a transgendered individual on cross-sex hormonal therapy: a case report. *LGBT Health* 2015;2(1):81-3.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mature+testicular+teratoma+with+positive+estrogen+receptor+beta+expression+in+a+transgendered+individual+on+cross-sex+hormonal+therapy%3A+a+case+report>.
- 3) Hannoush ZC, Ayala A. Estrogen exposure and testicular choriocarcinoma: case report of a male to female transgender patient [ENDO meeting abstract]. *Endocrine Reviews* 2016;37(2 Supplement).  
<https://www.endocrine.org/meetings-and-events/endo-annual-meetings?id=26736>

---

## 参考情報

\*1: 精巣腫瘍のTNM分類[UICC (国際対がん連合)【第8版】2017年]によれば、「原発腫瘍については、Tx: 根治的精巣摘除術未施行、領域リンパ節転移については、N3: 最大径が5 cm超のリンパ節転移あり、遠隔転移については、M1a: 領域リンパ節以外のリンパ節転移または肺転移あり、血清腫瘍マーカーについては、S3: LDH>10×正常値上限, hCG>50000 mIU/ml, またはAFP>10000 ng/mlのうち、1つ以上に該当する」ことを示している。

## 薬剤情報

©Estradiol [エストラジオール, 卵胞ホルモン(エストロゲン), 女性ホルモン薬] 国内: 発売済

海外: 発売済

©Spironolactone [スピロノラクトン(JP), アルドステロン拮抗薬, 高血圧治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子