



国立医薬品食品衛生研究所(NIHS) 医薬安全科学部

NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.05 (2020/03/05)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2015～2018年のEU加盟国およびEMAによるファーマコビジランス活動の報告.....2

【カナダ Health Canada】

- Health Product InfoWatch – December 2019
 - Polyethylene glycol (PEG) 緩下剤: デンブン系とろみ剤との相互作用.....8

「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.18(2020) No.05(03/05) R01

【 EU EMA 】

●2015～2018年のEU加盟国およびEMAによるファーマコビジランス活動の報告

Report on pharmacovigilance tasks from EU Member States and the European Medicines Agency (EMA), 2015-2018

Press release他

通知日:2019/12/10, 2019/12/17

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/4-year-overview-pharmacovigilance-activities-eu-shows-robust-effective-medicines-safety-system_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-pharmacovigilance-tasks-eu-member-states-european-medicines-agency-ema-2015-2018_en.pdf

2015～2018年のEU加盟国およびEMAによるファーマコビジランス活動について、Press release^A および詳細な活動報告^Bから、主として有害反応報告とシグナルに関する部分を抜粋して紹介する。

【医薬安全科学部】



◆Press release^A

EMA, ならびにEU加盟国, ノルウェー, およびアイスランドの規制当局による医薬品安全性確保のための活動に関する2015～2018年の報告によれば, EUのファーマコビジランスシステムは強力かつ柔軟であり, 公衆衛生に役立っている。

同報告では, ファーマコビジランスのプロセスのシンプル化, 透明性の拡大, 関係者参画の促進, および患者の健康保護の面について, 2012年7月発効のファーマコビジランス法の長期的影響を評価している。影響の評価は, 2017年にEMAの安全性委員会 (PRAC)^Cが採択した「ファーマコビジランス活動による影響を評価するための戦略および行動計画」^Dにもとづいて行われている。

◇2015～2018年の主な実績

- PRACにより毎年500件以上の新規または改訂されたリスク管理計画 (RMP)^Eが評価され, それにより, リスクに応じた計画的な安全性モニタリングおよびリスク最小化活動が確保されている

^A タイトル”4-year overview of pharmacovigilance activities in the EU shows robust and effective medicines safety system”

^B タイトル”Report on pharmacovigilance tasks from EU Member States and the European Medicines Agency (EMA), 2015-2018”

^C Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (ファーマコビジランス・リスク評価委員会)

^D “PRAC Strategy on Measuring the Impact of Pharmacovigilance Activities (Rev 1)”

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-strategy-measuring-impact-pharmacovigilance-activities_en.pdf

^E risk management plan

る。それに加えて、2015～2018年に、各国審査方式で承認された医薬品に関する7,000件近くのRMPが各加盟国によって評価された。

- 副作用が疑われる症例報告を収載したEudraVigilanceデータベースが強化され、その結果、報告数が増加し、解析力が高まった。
- 2015～2018年に、9,000件近い潜在的シグナル^F(医薬品が引き起こした可能性のある新規の安全性問題または既知の安全性問題に生じた変化に関する情報)をEMAのシグナル管理チームが評価し、また加盟国も同程度の件数の潜在的シグナルを評価した。
- 定期的安全性最新報告(PSUR)^Gに関し、共通のリポジトリを設置して1つのポータルサイトからアクセスできるようにし、PSURの手続きが大幅にシンプル化し、改善された。
- 医薬品の安全性に関するパブリック・ヒアリングをいつ開催すれば有益かの決定基準が作成された。この方式で開催した最初のヒアリング(2017年のvalproate含有医薬品に関するヒアリング、および2018年のキノロン系およびフルオロキノロン系抗菌薬に関するヒアリング)は成功を収めた。
- 「第57条データベース」^Hの開発が継続された。同データベースには現在、EEA(欧州経済領域)内で中央審査方式、分散審査方式、相互認証方式、および各国審査方式により承認された医薬品80万以上の情報が収載されている。

ファーマコビジランス活動の影響に関する本報告はEMAが各国の規制当局と共同で作成したものであり、EMA、EU加盟国、ノルウェー、およびアイスランドによるファーマコビジランス活動の情報を公開するというEC(欧州委員会)の継続的な責務を果たすことを目的としている。本報告には、2015年1月1日～2018年12月31日の数値的データが含まれており、ファーマコビジランス法の施行に関する責任は欧州の医薬品規制ネットワークが負っていることが示されている。

◆2015～2018年のEU加盟国およびEMAによるファーマコビジランス活動の報告^B

◇有害反応報告(ADR)^I

2017年に、医薬品による有害反応が疑われる症例報告が著しく増加した。2016年に比べ、EudraVigilanceへの報告数は全体で19%増加し、EEA内からの報告(1,471,596件のADR報告のうち、543,548件はEEA内からの報告)は60%増加した。この増加は2018年も継続して、2017年に比べ37%増加し、医薬品との関連が疑われる2,015,881件のADR報告のうち、1,028,386件はEEA内からの報告であった(2017年に比べ89%増加)。

大幅に増加したのは、2017年11月から新たなEudraVigilanceシステムが稼働し、非重篤ICSR^Jが

^F potential signal

^G periodic safety update report

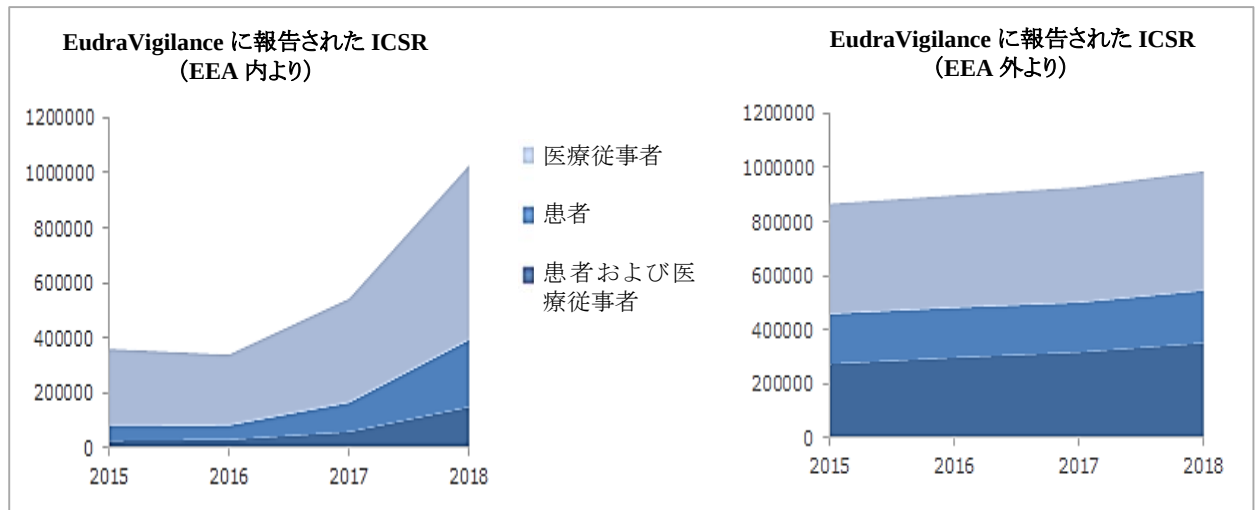
^H 詳細は下記サイトを参照:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/public-data-article-57-database>

^I adverse reaction reporting

^J individual case safety reporting(個別症例安全性報告)

報告されるようになったためである。これは、医薬品との関連が疑われるEEA内でのADRすべてを報告するよう法的に求められたことによる。それ以前は、法的に義務付けられていたのは重篤症例の報告のみであった。同様に、EEA外からの報告に対しても報告義務が厳格化された（予期されなかった重篤症例のみならず、すべての重篤症例が報告対象となった）。非重篤症例が報告されるようになったことで、安全性問題の検出および評価にどのような影響を及ぼしたか、またどのように役立ったかの検討作業が2018年に開始された。



EEA内から報告された、医薬品による有害反応が疑われる**重篤な**症例数についても、2014年にICSRが年間計約290,000件（前報告期の末時点）で、2015年も同程度の件数であったのが、2018年には約424,000件（46%の増加）へと、2015～2018年の期間に増加し続けた。EEA外からの報告についても、2014年の約765,000件から、2018年の973,000件超へと増加した。

大多数の報告はこれまでと同様、医療従事者からの報告であった。しかしながら、患者からの**直接の報告**に関し、報告方法のシンプル化と提出促進のため欧州医薬品規制ネットワークが展開したキャンペーンが多くの加盟国で引き続き行われており、成果を上げている。

EEA内での患者による報告件数は、2014年に重篤有害作用のICSRが約30,000件であったのが、2018年には50,000件超へと増加した。主としてEudraVigilanceへの報告方法の変更のため、この増加数に非重篤ADRを加えた場合、2014年の約39,000件から、2018年の244,000件超へと激増している。

患者から報告されたICSR			
年	重篤	非重篤	合計
2014	29477	9770	39247
2015	34026	17100	51126
2016	37428	14450	51878
2017	60558	45456	106014
2018	51114	193048	244162

◇シグナル

シグナルの検出・評価活動は、ファーマコビジランスの中核を成している。シグナル検出・評価活動により顕在化したまたは新規の安全性懸念が迅速に見出され、規制上の是正措置が取られて、公衆への有害な影響が最小限に抑えられている。

2015～2018年に、EMAのシグナル管理チームは9,000件近くの潜在的シグナル(年間2,000件以上)の評価を行っており、その大多数はEudraVigilance収載の報告から見出されたものである。

同期間に、加盟国も同程度の件数(各国で年間2,000件以上)の潜在的シグナルを評価した。

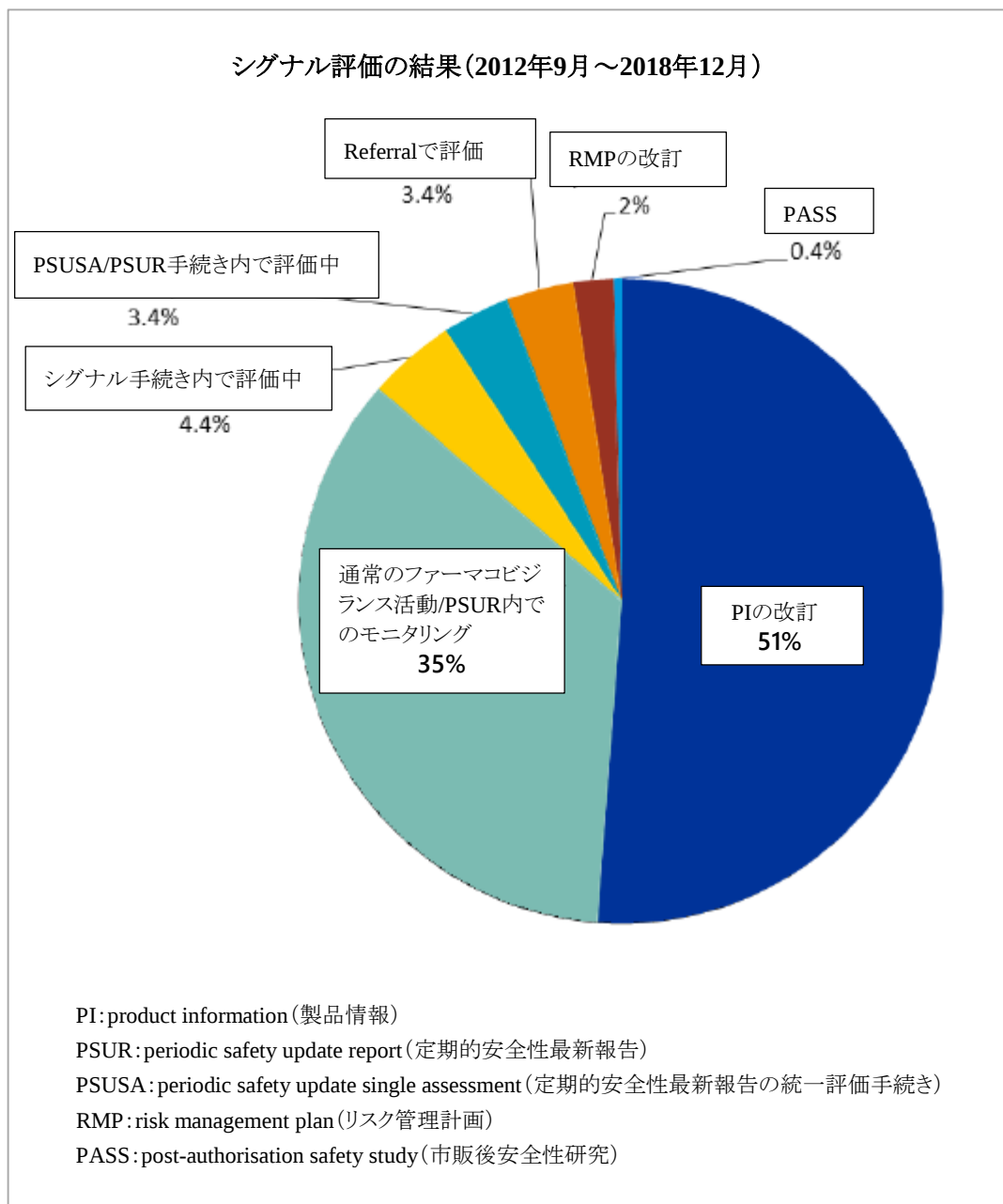
潜在的シグナルのうち約2%がPRACの担当者(rapporteur)または担当国によってシグナルとして確定され、その後PRACにより優先順位付けおよび評価が行われた。

PRACによる評価が行われたシグナル	2015年	2016年	2017年	2018年
EMAが検証 ^K	61	48	43	74
加盟国が検証	41	46	39	40
合計	102	94	82	114

PRACによる評価の実施後、これらのシグナルの約半数は製品情報改訂の勧告に直接つながっており、医薬品の安全・有効な使用に役立っている。

ごく一部のシグナルについては、特に医療従事者に向けた情報であるDirect Healthcare Professional Communication (DHPC)を要すると判断されたり、また安全性懸念をさらに詳細に検討するためreferral手続きが適切と判断されたものもあった。

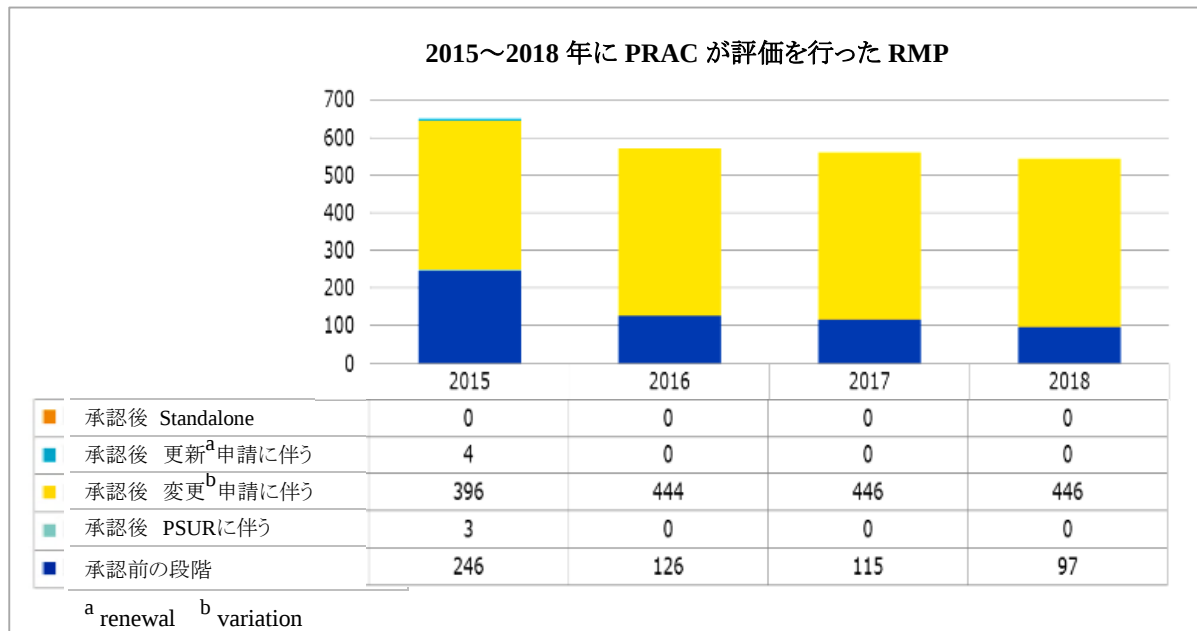
^K validate



◇リスク管理計画(RMP)

PRACは毎年、医薬品に関する何百件ものRMPの評価を行っている。RMPはファーマコビジランスの中核的要素の1つであり、EU市民が、新規および革新的な治療を安全かつタイムリーに利用できるようにしている。新規の医薬品または新たな適応について、最も懸念される安全性問題を市販前にプロアクティブに特定し、これらに対して、リスクに応じた管理・モニタリング法を提案することで、許容できないリスクに患者を曝すことなく医薬品を利用できるようにし、それにより規制機関は早期承認が可能となる。

PRACが評価を行ったRMPは、2015年に649件、2016年に570件、2017年に561件、2018年に543件であった。これらの多くは、既承認薬のRMPの改訂であったが、1/3～1/4は新規の医薬品のRMPであった。



RMPの大多数、特に後発医薬品のRMPは、各国レベルで手続きが行われている。2015～2018年に、36,000件以上のRMPが加盟国の規制機関に提出され、約7,000件のRMPの評価が行われた。

参考情報

※欧州委員会(EC)は2016年8月8日付で、新ファーマコビジランス法が施行された2012年7月から2015年7月までの3年間にEU医薬品規制ネットワーク(EMA, EC, EU加盟国規制機関から成る)によって行われたファーマコビジランス活動に関する報告書を公開した。

EMAのニュースおよびプレスリリース:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/08/news_detail_002588.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EU医薬品規制ネットワークのファーマコビジランス活動に関するECの報告書:

http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/pharmacovigilance-report-2012-2014_en.pdf

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.17 No.18 (2019/09/05) R01(医薬品の安全性モニタリングおよびreferral手続き—2018年EMA年次報告書より) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly17/18190905.pdf>

【EU EMA】Vol.16 No.13 (2018/06/28) R01, Vol.15 No.18 (2017/09/07) R02, Vol.14 No.15 (2016/07/28) R03, Vol.14 No.16 (2016/08/10) R02, Vol.10 No.17 (2012/08/16) R02 (新たなファーマコビジランス法の施行) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly10/17120816.pdf>

Vol.18 (2020) No.05 (03/05) R02

【カナダ Health Canada】

●Polyethylene glycol (PEG) 緩下剤: デンプン系とろみ剤との相互作用

Interaction between polyethylene glycol laxative and starch-based thickener

Health Product InfoWatch – December 2019

通知日: 2019/12/18

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/december-2019.html#a4.1>

◇重要なメッセージ

- Health Canadaは、polyethylene glycol (PEG) とデンプン系とろみ剤によりとろみ付けされた液体との混合物を誤嚥した可能性がある症例の報告を受けている。
- デンプン系とろみ剤を用いてとろみ付けされた液体にPEGを加えると、液体の粘度が低下する。
- 嚥下障害を有する患者が粘度の低下した液体を摂取すると、誤嚥を起こすリスクがある。

Health Canadaは、polyethylene glycol 3350 (PEG) と、とろみ付けされた液体との混合物を誤嚥した可能性がある88歳の男性患者の症例報告を受けた。

この患者は、複数の内科的症状の治療のために入院していた。入院期間中、患者は慢性便秘症の治療のため1日17 gの用量でPEG緩下剤粉末(服用前に約250 mlの液体で溶解しなければならぬ)の投与を受けた。入院中のある時点で患者は嚥下困難を呈したため、とろみ付けされた液状食が開始された。PEG緩下剤粉末は、デンプン系とろみ剤を用いてとろみ付けされた液状食と混合され、患者に投与された。連日投与の2日目、患者はこの混合物を誤嚥したとみられた。誤嚥が疑われた数時間後に、患者は死亡した。

液体にとろみを付けて嚥下しやすくすることは、高齢患者、神経性疾患を有する患者など、多くの患者の嚥下障害を管理する上で非常に重要である¹⁾。また、この患者集団においては、便秘もよくみられる問題である²⁾。

嚥下障害のためにとろみ付けされた液状食を摂取している患者が、便秘治療の選択肢の1つとして、PEGベースの緩下剤も投与されていることがある²⁾。PEGとデンプン系とろみ剤の相互作用に

より、液体の粘度(とろみ)が低下し、液体にとろみ付けを要する患者では窒息および誤嚥のリスクが増大する³⁾。

上記の症例のレビューが行われ、ISMP Canada^Aから公表されている。デンプン系とろみ剤によりとろみ付けされた液体がPEGと混合した際に生じる粘度の低下は、医学論文においても報告されている⁴⁾。著者らは、デンプン系とろみ剤を必要とする患者では、PEG以外の緩下剤の使用を検討するよう推奨している。あるいは、PEGはキサンタンガム系とろみ剤とは併用できるのではないかと考えられるが、さらに調査が必要である。

Health Canadaは、この相互作用に関する注意喚起を記載するため、PEG含有医薬品の製造業者と協力して、製品表示の改訂に取り組んでいる。

文献および関連資料

- 1) Wirth R, Dziewas R, Beck AM et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons - from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging* 2016;11:189-208.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oropharyngeal+dysphagia+in+older+persons+%E2%80%93+from+pathophysiology+to+adequate+intervention%3A+a+review+and+summary+of+an+international+expert+meeting>
- 2) American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology* 2013;144(1):211-7. (accessed 2019 November 21) [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(12\)01545-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)01545-4/pdf)
- 3) Potentially harmful interaction between polyethylene glycol laxative and starch-based thickeners. *ISMP Canada Safety Bulletin* 2019; 19(7):1-3. (accessed 2019 November 21)
<https://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/2019/ISMPCSB2019-i7-PEG-Thickeners.pdf>
- 4) Carlisle BJ, Craft G, Harmon JP, et al. PEG and thickeners: A critical interaction between polyethylene glycol laxative and starch-based thickeners. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(9):860-1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PEG+and+Thickeners%3A+A+Critical+Interaction+Between+Polyethylene+Glycol+Laxative+and+Starch-Based+Thickeners>

薬剤情報

©Macrogol〔マクロゴール, 下剤〕国内:発売済 海外:発売済

※MacrogolはATC分類による表記, 別名 polyethylene glycol (PEG)

Macrogolには国により分子量の異なった製品がある。

^A Institute for Safe Medication Practices Canada

国内には, macrogol [{400, 1500, 4000, 6000, 20000} (JP)]があり, 国内で販売されている慢性便秘症治療薬はmacrogol 4000 (JP)を用いている。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室 青木 良子