

# 医薬品安全性情報 Vol.8 No.18 (2010/09/02)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

### I. 各国規制機関情報

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

- Daptomycin [‘Cubicin’]: 好酸球性肺炎との関連 ..... 2
- Estradiol 経皮スプレー [‘Evamist’]: 小児およびペットへの意図しない曝露 (進行中のレビュー) ..... 5
- Lamotrigine [‘Lamictal’]: 無菌性髄膜炎 ..... 7
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2010 年 6 月) ..... 9

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

- Modafinil: EMA が使用制限を勧告 ..... 11
- 経口 isotretinoin: 多形紅斑, スティーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症のリスク 13
- 2009 年のファーマコビジランス活動—EMA 年次報告書 2009 より ..... 14
- Referral procedures (付託手続き) について ..... 19

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

## I. 各国規制機関情報

### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

### Vol.8 (2010) No.18 (09/02) R01

### 【 米 FDA 】

#### • Daptomycin [‘Cubicin’]:好酸球性肺炎との関連

#### **FDA Drug Safety Communication: Eosinophilic pneumonia associated with the use of Cubicin (daptomycin)**

#### **Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日:2010/07/29

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm220273.htm>

#### ◆安全性情報

FDA は患者および医療従事者に、静注用抗菌剤である daptomycin [‘Cubicin’]の使用に伴う好酸球性肺炎の発症の可能性について通知する。

[‘Cubicin’]は、最初2003年9月に重篤な皮膚の感染症を適応として承認され、2006年には血液の感染症が適応とされた。

好酸球性肺炎は、発生はまれであるが症状は重篤な疾患であり、白血球の一種である好酸球の肺への浸潤を伴う。症状としては、発熱、咳、息切れ、および呼吸困難が挙げられる。

医療従事者は[‘Cubicin’]による治療を受けている患者に関して好酸球性肺炎の発生を注意深く監視すべきである。[‘Cubicin’]による治療を受けている患者は、発熱、咳、息切れ、もしくは呼吸困難の症状を新たに呈したり、これらの症状が悪化した場合には、かかりつけの医療従事者の診察を速やかに受けるべきである。

2007年に、肺好酸球症が[‘Cubicin’]の添付文書の「市販後の副作用」の項に付け加えられた。それ以降、FDAは[‘Cubicin’]に関連する好酸球性肺炎の医学雑誌に掲載された症例報告<sup>1-4)</sup>を継続調査しており、またFDAのAdverse Event Reporting System (AERS)データベースの[‘Cubicin’]に関する市販後有害事象報告を精査してきた。これらにより、2004～2010年に発生し、[‘Cubicin’]と関連している可能性が高い好酸球性肺炎の7症例が特定された(データの要約の項目を参照)。

これらのレビューにもとづき、FDAは好酸球性肺炎が[‘Cubicin’]の使用と関連して発生する場合があると判断し、[‘Cubicin’]の製造業者に対し、このことを添付文書の「警告および使用上の注意」および「市販後の副作用」の項に記載するよう要求した。

◆医療従事者向けの追加情報

- ・[‘Cubicin’]の臨床上的ベネフィットと潜在的なリスク(好酸球性肺炎のリスクなど)について、治療開始前に患者と話し合うべきである。
- ・[‘Cubicin’]を使用している患者については、好酸球性肺炎の徴候と症状を監視すべきである。具体的には、発熱、呼吸困難、胸部画像検査における浸潤物などの初発もしくは増悪について監視すべきである。
- ・患者が好酸球性肺炎の徴候や症状を呈した場合は、[‘Cubicin’]の使用を中止し、臨床症状に応じた治療を検討すべきである。

◆データの要約

FDA は、2004～2010年にAERSに報告され、[‘Cubicin’]との関連が高いと考えられる好酸球性肺炎の6症例を特定した。これとは別に1症例が医学雑誌に掲載された論文<sup>2)</sup>により特定された。

FDAのレビューで、[‘Cubicin’]との関連が高いと考えられる好酸球性肺炎の症例は、以下の基準のすべてを満たすものとした：

- ・[‘Cubicin’]使用中
- ・発熱
- ・酸素必要量の増加や人工呼吸器の使用を伴う呼吸困難の症状
- ・胸部X線検査またはCTスキャン検査で新規の浸潤物の所見
- ・気管支肺泡洗浄検査で25%を超える好酸球分画
- ・[‘Cubicin’]の使用中止による臨床症状の改善

上記により特定された7症例について：

- ・[‘Cubicin’]は次に示す疾患に対して適応外処方された：骨髄炎(4件)、人工股関節感染症(1件)、腸球菌性心内膜炎(1件)、大動脈弁性心内膜炎(1件)。
- ・年齢範囲は60～87歳であった。
- ・[‘Cubicin’]による治療開始2～4週後に好酸球性肺炎を発症した。
- ・7症例とも[‘Cubicin’]の使用中止後、好酸球性肺炎の症状の改善もしくは消失を報告した。5症例には同時にコルチコステロイドの全身投与による治療が行われた。
- ・2症例では[‘Cubicin’]の再開後、好酸球性肺炎の再発が報告された。

またFDAは、[‘Cubicin’]の使用に関連した好酸球性肺炎の疑い例36症例を特定した。これらの症例は、[‘Cubicin’]との関連が高いと考えられる好酸球性肺炎の基準を完全に満たしているわけではないが、[‘Cubicin’]の使用と好酸球性肺炎の発症との関連をさらに支持するものである。

FDAのレビューから、[‘Cubicin’]の投与と好酸球性肺炎の発症の間には時間的な関連があると考えられる。好酸球性肺炎は進行性の呼吸器障害に至る可能性があり、速やかに診断して適切な措置を施さないと命にかかわる場合がある。FDAは、好酸球性肺炎との関連について医療従



Vol.8 (2010) No.18 (09/02) R02

【 米 FDA 】

- Estradiol経皮スプレー[‘Evamist’]:小児およびペットへの意図しない曝露(進行中のレビュー)

**FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Evamist (estradiol transdermal spray) and unintended exposure of children and pets to topical estrogen**

**Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日:2010/07/29

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm220185.htm>

FDA は, [‘Evamist’]使用女性との皮膚接触を通して意図せずに本医薬品に曝露した小児での有害影響に関する報告をレビュー中である。FDA はペットでの不注意な曝露に関する報告も受けている。

[‘Evamist’]はエストロゲンホルモンである estradiol を含んでいる。本剤は, 閉経期の女性で身体の火照り(hot flash)を軽減するために使用されている。[‘Evamist’]は肘と手首の間(前腕)の内側の皮膚にスプレーする, 外用剤である。

患者は, 小児が[‘Evamist’]に曝露しないよう, また小児が医薬品を塗布した皮膚領域に接触しないようにすべきである。小児との接触を避けることができない女性は, 薬剤塗布部位をカバーする長袖の衣服を着用すべきである。

[‘Evamist’]に誤って曝露した小児は, 性的早熟が生じる可能性がある。女兒は乳頭腫脹および乳房発育が生じる可能性があり, 男児は乳房腫大が生じる可能性がある。

[‘Evamist’]に曝露したペットは乳房/乳頭腫大や外陰部腫脹などの徴候を示す可能性がある。

FDA は, 現在, これらの有害事象報告をレビュー中であり, 製造企業と協力し, 意図しない曝露を引き起こす可能性のあるすべての要因を特定する作業を行っている。FDA と製造企業はリスクを最小にする方策も検討している。

本伝達は, 進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知するFDA の公約に従って行ったものである。FDA は, レビュー完了後, 新たな情報を公表する予定である。

◇患者への追加情報

- ・[‘Evamist’]をスプレーした腕の部位に小児を接触させないこと。小児との接触を避けることができない場合, 薬剤塗布部位をカバーする長袖の衣服着用を推奨する。
- ・小児が[‘Evamist’]をスプレーした腕に直接接触した場合, できるだけ速やかに石鹸と水で小児の皮膚を洗うこと。
- ・小児に以下の徴候または症状のいずれかが現れた場合は, 担当の医師に連絡すること: 女兒での乳頭/乳房の腫脹または乳房圧痛, 男児での乳房腫大。小児が[‘Evamist’]に曝露した可

能性があることを医師に必ず伝えること。

- ・[‘Evamist’]を使用中に、小児への薬物移行の可能性に関して質問があれば、医師に相談すること。
- ・ペットに[‘Evamist’]をスプレーした腕を舐めさせない、触れさせないこと。小さなペットは[‘Evamist’]のエストロゲンに特に敏感な場合がある。ペットが乳頭および/または外陰部腫大の徴候またはその他の病気の徴候を示した場合は、ペットの担当獣医に連絡すること。
- ・[‘Evamist’]の処方薬を受け取った際には患者向け添付文書(Patient Package Insert)を読むこと。
- ・[‘Evamist’]使用にかかわる副作用はすべて FDA の MedWatch プログラムに報告すること。

#### ◇医療従事者への追加情報

- ・小児の[‘Evamist’]への意図しない曝露が、女児での性的早熟および乳房発育はもちろんのこと、男児での女性化乳房の徴候と症状をもたらし可能性があることを認識すること。
- ・子供またはペットとの直接接触を避けることができない場合、患者が薬剤塗布部位をカバーするよう助言すること。
- ・適切な[‘Evamist’]の使用法について患者へのカウンセリングを継続すること。
- ・[‘Evamist’]の処方薬を受け取った際、患者に患者向け添付文書(Patient Package Insert)を読むよう奨励すること。
- ・家飼いのペットで不注意による[‘Evamist’]の曝露が報告されたことに留意し、この可能性を患者に警告すること。
- ・[‘Evamist’]に伴う有害事象は FDA の MedWatch プログラムに報告すること。

#### ◇データの要約

[‘Evamist’]は 2007 年 7 月に FDA によって承認された。それ以来 2010 年 6 月までに、FDA は、[‘Evamist’]への小児の意図しない曝露の市販後報告例を 8 例受けている。小児は、3~5 歳の範囲であった。

報告された有害作用は、女児では乳房蕾や乳房の発育などの性的早熟、男児では女性化乳房の徴候/症状と一致した。成人患者が[‘Evamist’]の治療を開始した数週間から数カ月後に、徴候と症状が現れた。いくつかの症例では、[‘Evamist’]使用者が当該薬の使用を中断するか、または当該薬への小児の意図しない曝露を避ける予防策を講じた後に、症状が解消したことが報告されている。

卵巣除去した 2 匹の雌犬の[‘Evamist’]への二次曝露の報告が、2007 年以来 FDA 動物用医薬品センターに寄せられ、1 例では乳房/乳頭腫大、外陰部腫脹、および肝不全の徴候が見られ、もう 1 例では膣脱、およびエストロゲンレベルの上昇が見られた。両症例では、二次曝露は飼い主の腕を舐めることによって、または、飼い主が犬を抱くことによって起こった。

FDA は、成人の使用者から小児への[‘Evamist’]外用薬移行の可能性を評価するための情報

を持っていない。またそのような研究は実施することはできない。

FDA は、有害事象報告をレビューし、[‘Evamist’]の意図しない曝露を減らす方策の評価を継続する。

---

#### 参考情報

※本件に関し、FDA から同日付で Safety Information, Consumer Updates, News Release が発行されている。

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm220548.htm>

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm220217.htm>

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220540.htm>

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.13 (2009/06/25)

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

※日本ではスプレー剤は販売されていないが、ゲル剤は販売されている。

#### Vol.8 (2010) No.18 (09/02) R03

#### 【 米 FDA 】

#### • Lamotrigine [‘Lamictal’]: 無菌性髄膜炎

**FDA Drug Safety Communication: Aseptic meningitis associated with use of Lamictal (lamotrigine)**

**Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日: 2010/08/12

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm221847.htm>

FDA は、2 歳以上の小児の発作および成人の双極性障害の治療に広く使用されている lamotrigine [‘Lamictal’] が、無菌性髄膜炎を引き起こす可能性があることを公表する。FDA は同薬添付文書の「警告および使用上の注意」と Medication Guide (患者向け医薬品ガイド) を改訂し、上記のリスクに関する情報を追加する予定である。

髄膜炎は、脳や脊髄の保護膜(髄膜)の炎症である。髄膜炎の徴候や症状を呈するが検査で細菌が検出されない場合に、通常は無菌性髄膜炎と診断される。無菌性髄膜炎の原因には、ウイルスやその他の非細菌性炎症、毒性物質、一部のワクチン、悪性腫瘍、および[‘Lamictal’]などの医薬品がある。

髄膜炎の症状として、頭痛、発熱、頸部硬直、悪心、嘔吐、発疹、光感受性異常などが現れることがある。髄膜炎が生じた場合、速やかに原因を診断して治療を開始することが重要である。

医療従事者は、[‘Lamictal’]が無菌性髄膜炎を引き起こす可能性があることを認識すべきである。髄膜炎が疑われる場合は、髄膜炎の他の原因も評価した上で治療すべきである。[‘Lamictal’]以外に髄膜炎の明らかな原因が特定されない場合は、同薬の服用中止を検討すべきである。

患者は、[‘Lamictal’]を服用中に頭痛、発熱、悪寒、悪心、嘔吐、頸部硬直、発疹、光感受性異常、傾眠状態、錯乱が生じた場合は、直ちに医療従事者に連絡すべきである。

[‘Lamictal’]の添付文書改訂の決定は、同薬服用患者における無菌性髄膜炎 40 症例を FDA が特定したこと(1994 年 12 月～2009 年 11 月)にもとづいている。同期間に、推定 4,600 万件以上の[‘Lamictal’]の調剤が行われた。大半の症例で、同薬の服用中止後に患者の症状が消失したと報告された。15 例では、同薬の服用再開で症状が再発した(データの要約を参照)。

#### ◇データの要約

[‘Lamictal’]添付文書の「警告および使用上の注意」と Medication Guide の改訂の決定は、1994 年 12 月(同薬承認時)～2009 年 11 月に提出された有害事象報告の FDA によるレビューにもとづいている。小児および成人の[‘Lamictal’]服用患者での無菌性髄膜炎が計 40 例特定された。

これらの 40 例では、頭痛、発熱、悪心、嘔吐、項部硬直、発疹、羞明(まぶしがり症)、筋肉痛の記載があった。[‘Lamictal’]服用開始後 1～42 日(平均 16 日)で症状が発現していた。死亡 1 例が報告されていたが、この死亡は無菌性髄膜炎が原因ではないと考えられた。40 例中 35 例が入院を必要とした。大多数の症例で、[‘Lamictal’]服用中止後に症状が消失した。15 例では、同薬の服用再開後に短時間で症状が再発したことが報告された。これらの例では、同薬服用再開後 30 分～24 時間(平均 5 時間)で症状が再発した。これらの rechallenge(服用再開に伴う症状再発)例では、服用再開後の症状のほうが重症である場合が多かった。

25 例では、脳脊髄液(CSF)検査所見のデータが記載されていた。CSF の分析では、軽度～中等度の髄液細胞増加、正常なブドウ糖濃度、軽度～中等度の蛋白質増加が特徴としてみられた。また、脳脊髄液の白血球分画は、多くの症例で好中球が顕著であったが、約 3 分の 1 の症例でリンパ球が顕著と報告された。

[‘Lamictal’]を服用しており無菌性髄膜炎が発現した患者の中には、全身性エリテマトーデスやその他の自己免疫疾患の診断を受けている患者もいた。また、他の臓器(肝臓や腎臓が多い)に関係する徴候や症状も初発した患者がいたことから、過敏反応や全身性の薬剤反応の一部とし

て[‘Lamictal’]に関連する髄膜炎が発現した症例もあることが示唆されている。

◇関連情報

- FDA の lamotrigine[‘Lamictal’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm110460.htm>

- 本件に関する FDA の News Release

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm222212.htm>

---

©Lamotrigine [ラモトリギン, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.8 (2010) No.18 (09/02) R04**

**【 米 FDA 】**

- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要 (2010 年 6 月)

**2010 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—June**

**FDA MedWatch**

通知日: 2010/07/28

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm218813.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号: BW (boxed warning): 枠組み警告, C (contraindications): 禁忌, W (warnings): 警告,

P (precautions): 使用上の注意, AR (adverse reactions): 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報, REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy): リスク評価・軽減対策, PCI: Patient Counseling Information

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Advair Diskus (fluticasone propionate and salmeterol xinafoate inhalation powder)  Advair HFA Inhalation Aerosol (fluticasone propionate and salmeterol xinafoate)  *Long-Acting Beta Agonists (LABAs) change	○		○	○	○	MG
Brovana Inhalation Solution (arformoterol tartrate)  *Long-Acting Beta Agonists (LABAs) change	○	○	○	○	○	MG
Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder) and Foradil Certihaler (formoterol fumarate inhalation powder)  *Long-Acting Beta Agonists (LABAs) change	○	○	○	○	○	MG
Novantrone (mitoxantrone HCl) injection	○	○				
Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder)  *Long-Acting Beta Agonists (LABAs) change	○	○	○	○	○	MG
Symbicort Inhalation Aerosol (budesonide and formoterol)  *Long-Acting Beta Agonists (LABAs) change	○		○	○	○	MG
Ceftriaxone for Injection and Dextrose Injection in the Duplex Container		○	○		○	
Heparin Sodium injection		○		○		
Kaletra (lopinavir/ritonavir) tablets and oral solution		○			○	
Solu-Medrol (methylprednisolone sodium succinate) for injection		○	○	○		
Avodart (dutasteride) soft gelatin capsules			○	○	○	
Copegus (ribavirin) tablets			○			
Hycamtin (topotecan hydrochloride) capsules			○	○	○	
Ovidrel (choriogonadotropin alfa injection) prefilled syringe			○		○	
Rybix ODT (tramadol hydrochloride) orally disintegrating tablet			○			
Clinoril (sulindac) tablets				○		
Cosopt (dorzolamide hydrochloride and timolol maleate) ophthalmic solution				○	○	
Dilacor XR (diltiazem HCl) extended release capsules				○		
Neupogen (filgrastim)				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Tasigna (nilotinib) capsules				○		
Trusopt (dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution)				○		
Zylet (loteprednol etabonate and tobramycin) ophthalmic suspension				○		
Acanya (clindamycin phosphate and benzoyl peroxide) gel					○	PCI
Dexilant (dexlansoprazole) delayed release capsules					○	
Peganone (ethotoin) tablets						MG
Qualaquin (quinine sulfate USP) capsule						MG
Tranxene T-Tab (clorazepate dipotassium) tablets						MG

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8(2010) No.18(09/02)R05

【 EU EMA 】

● Modafinil:EMAが使用制限を勧告

European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil

Press Release, Questions and Answers

通知日:2010/07/22

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/07/news\\_detail\\_001061.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/07/news_detail_001061.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp#)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/07/WC500094976.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094976.pdf)

◆ Press Release

EMA は、modafinil 含有医薬品の使用制限を勧告した。同薬はナルコレプシーに伴う眠気の治療にのみ使用すべきである。医師および患者は今後、特発性過眠症、および閉塞性睡眠時無呼吸

吸症候群や慢性の交代勤務睡眠障害に伴う過度の眠気の治療に同薬を使用すべきではない。

Modafinil は覚醒促進薬で、欧州では現在 21 カ国で承認されている[[‘Modasomil’], [‘Modiodal’], [‘Provigil’], [‘Vigil’], およびジェネリック]。

Modafinil の使用に伴い、重大な適応外使用や乱用の可能性に加えて、精神障害、皮膚や皮下組織反応などの安全性の懸念があることから、EMA の CHMP (医薬品委員会) はレビューを開始した。

CHMP は入手データにもとづき、modafinil の適応をナルコレプシー (日中の過度の眠気の特徴とする慢性の睡眠障害) とする場合のみ、同薬のベネフィットはリスクを上回ると結論した。CHMP はその他の適応については、皮膚反応や過敏反応、精神神経系障害のリスクが臨床上的有効性を上回ることを見出した。したがって CHMP は、同薬の販売承認についてナルコレプシー以外の適応を削除すべきであると結論した。

重篤な皮膚反応や過敏反応の発現リスクは、成人よりも小児で高いと考えられる。CHMP は、modafinil の製品情報に「小児に処方すべきではない」との勧告を記載すべきであると結論した。

また CHMP は、modafinil の使用に伴う心血管系リスクを特定し、コントロール不可能な中等度～重度の高血圧症患者および不整脈患者には同薬を使用禁忌とするよう推奨した。

Modafinil が運動能力や作業効率の向上 (performance enhancement) のために乱用されているとの報告がある。しかし、CHMP が検討したデータからは、このリスクに関して確固たる勧告を行うことはできなかった。CHMP は同薬の乱用の可能性をモニタリングするため、情報提供を継続するよう同薬の製造販売承認取得者に要請した。

CHMP の上記推奨は、拘束力のある採決を行うため欧州委員会 (EC: European Commission) に伝えられた。

#### ◆ Questions and Answers (抜粋)

##### ◇ Modafinil について

Modafinil は覚醒を促進するため使用される。Modafinil の正確な作用機序は十分に解明されていないが、ドパミンやノルエピネフリンなどの脳内の神経伝達物質と相互作用する可能性が高い。Modafinil 含有医薬品は、過度の眠気に対して使用される。過度の眠気の原因は、ナルコレプシーによる可能性や、夜間の睡眠パターンの乱れから日中に眠気が生じることによる可能性がある。このような眠気は、交代勤務に従事する人や、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者 (夜間に呼吸停止を繰り返し、睡眠が妨げられる) に生じることがある。過度の眠気は原因不明の場合もある (特発性過眠症)。

##### ◇ Modafinil をレビューした理由

2007 年に CHMP の PhVWP (ファーマコビジランス作業部会) は、modafinil 含有医薬品が、重篤な精神障害 (自殺念慮、躁病、妄想など精神病の症状) およびスティーブンス・ジョンソン症候群などの皮膚反応との関連が懸念されたため、同薬の安全性レビューを行った。レビューの結果、欧州

の modafinil 含有医薬品の製品情報を改訂し、上記のリスクに対する警告を強化した。また、PhVWP はさらに措置が必要かを評価するため、modafinil 含有医薬品の製造企業に対し、所有する全情報の提出を求めた。

PhVWP は受け取ったデータの評価を開始したところ、同薬に対してさらに懸念が生じた。その結果として 2009 年 5 月 14 日に英国の医薬品規制機関が CHMP に対し、modafinil 含有医薬品のベネフィット/リスク・バランスの全体的評価を行い、EU 全体での同薬の製造販売承認の継続、変更、一時停止、取り消しについての見解を表明するよう求めた。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.7 No.01 (2009/01/09), 【英 MHRA】Vol.6 No.07 (2008/04/03),  
【カナダ Health Canada】Vol.6 No.02 (2008/01/24), 【米 FDA】Vol.5 No.26 (2007/12/26) ほか

◎Modafinil [モダフィニル, ナルコレプシー治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

#### Vol.8 (2010) No.18 (09/02) R06

##### 【 EU EMA 】

● 経口 isotretinoin: 多形紅斑, スティーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症のリスク  
**Isotretinoin for oral use – Risk of erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis**

**PhVWP Monthly Report July 2010 Plenary Meeting**

通知日: 2010/07/30

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/07/WC500095336.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/07/WC500095336.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/document\\_listing/document\\_listing\\_000198.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000198.jsp)

患者は、重篤な皮疹が発現した場合には、isotretinoin の使用を中止して直ちに医師の診察を受けること。重篤な皮疹は、生命を脅かす可能性のある皮膚反応〔多形紅斑 (EM: erythema multiforme), スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS: Stevens Johnson syndrome), 中毒性表皮壊死症 (TEN: toxic epidermal necrolysis)] の徴候である可能性がある。

PhVWP (ファーマコビジランス作業部会) は、前回のレビュー (PhVWP Monthly Report March 参照) 以降に入手した新たなエビデンスにもとづき、isotretinoin に伴う 3 種類の重度の皮膚反応 (EM, SJS, TEN) についてレビューを行った。Isotretinoin は、重度のざ瘡 (にきび) の治療を適応として

承認されている。

PhVWP は入手したデータにもとづき, isotretinoin と SJS や TEN との因果関係は除外することはできないと結論し, 経口 isotretinoin 含有製品の製品情報 (SmPC) および患者用リーフレット (PL) に, EM に加えて SJS および TEN も記載すべきであるとした。

---

#### 参考情報

※PhVWP Monthly Report March に掲載のレビュー結果によると, 3 月の時点では, isotretinoin 使用と SJS/TEN との因果関係は明らかではなかったが, EM との因果関係は示唆されたため, 製品情報および患者用リーフレットへの EM のリスクの追加が推奨された。次の URL を参照。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf)

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.8 No.07 (2010/04/01)

◎Isotretinoin [レチノイド (retinoid), VitaminA 誘導体, 難治性にきび治療薬] 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.18 (09/02) R07

【 EU EMA 】

● 2009 年のファーマコビジランス活動—EMA 年次報告書 2009 より

**Pharmacovigilance and maintenance activities**

**Annual Report 2009**

通知日: 2010/05/19

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2010/05/WC500090712.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2010/05/WC500090712.pdf)

[http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/05/news\\_detail\\_001\\_026.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1#](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/05/news_detail_001_026.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1#)

EMA の 2009 年の年次報告書から, ファーマコビジランスに関する項目を紹介する。【安全情報部】



ファーマコビジランス活動には, 医薬品の承認前・承認後における有害反応 (ADR) 疑い症例 (個別症例安全性報告), 定期的安全性最新報告, リスク管理計画, 承認後の安全性および有効性に関する調査や試験の管理などがある。さらに, 中央審査方式で承認された医薬品に関するシグナル検出とそのマネージメントの支援, EU リスク管理戦略の支援, EU 内の医薬品安全性モニタリングの調整も行っている。

#### ◆主な活動

- 2009 年に、承認医薬品に関して個別症例安全性報告 (ICSR: individual case safety report) を 487,421 件受けた。これは前年より 6% の増加であった。
- EMA は、臨床試験で使用された医薬品に関して予期せぬ重篤な有害反応の疑い (SUSAR: suspected unexpected serious adverse reaction) の報告を 91,834 件受けた。これは前年より 14% の増加であった。
- EudraVigilance Medicinal Products Dictionary でデータ処理した医薬品数は 35,979 であった。
- 2009 年 10 月に、医薬品製造販売承認取得者 (MAH) および臨床試験責任者 (sponsor) と協力し、ICSR の緊急報告の期限遵守について 6 カ月間の試行を開始した。

#### ◆各種の活動

##### ◇パンデミック時のファーマコビジランス

- インフルエンザパンデミック時に使用された抗ウイルス薬とワクチンのファーマコビジランスが、2009 年の主たる活動であった。EMA は欧州疾病予防管理センター (ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control) および医薬品規制当局代表 (HMA: Heads of Medicines Agencies) との密接な協力の下に、インフルエンザ A/H1N1 ワクチンに関する欧州でのベネフィット/リスク・モニタリング戦略を開発した。この方策は 2009 年 10 月に公表した。
- インフルエンザパンデミック時に使用された医薬品を継続的にモニタリングするため、EMA はパンデミック・ファーマコビジランス即時対応専門家グループ (PREG: Pandemic Pharmacovigilance Rapid Response Expert Group) を設置した。このグループは各 EU 加盟国とその規制機関のファーマコビジランス専門家からなり、パンデミックワクチンと抗ウイルス薬について報告されるすべての副作用を検討した。当グループによる評価が、EMA のウェブサイト上で発行するパンデミック・ファーマコビジランス週刊レポートの土台となった。この週刊レポートは 2009 年 12 月 3 日に発刊した。
- 2009 年末までに、欧州で 2,940 万人以上 (うち妊婦 21 万 8 千人以上) が、中央審査方式で承認された 3 種類のワクチン ([ 'Celvapan' ], [ 'Focetria' ], [ 'Pandemrix' ]) のうちいずれかの接種を受けた。EudraVigilance はこれらのワクチンについて、承認時から 2009 年 12 月 27 日までに計 11,126 件の有害反応報告を受けている。これらの有害反応の大半は非重篤と考えられた。

##### ◇欧州リスク管理戦略 (ERMS: European Risk Management Strategy) の実施

- 2009 年 6 月 1 日、ヒト用医薬品の EU 規制システムにおける問題管理計画 (EU Regulatory System Incident Management Plan) を試験的に開始した。本計画は、欧州の医薬品システムにおける潜在的危機への対処と調整を改善するために立案されたものである。開始以降、数回にわたり同管理計画を適用した。
- HMA が PhVWP (ファーマコビジランス作業部会) 月報の発刊を決定したことにより、EU 規制制度内での透明性と情報伝達性がさらに高まった。この月報は 2009 年 9 月の発刊以来月 1 回発

行され、中央審査方式によらない承認製品〔CHMP への正式な referral procedure (付託手続き)をとっていないもの〕の安全性に関する PhVWP の検討結果について情報提供している。

#### ◇革新的医薬品イニシアティブ (IMI: Innovative Medicines Initiative) <sup>\*1</sup>

- 2008 年 4 月、EMA 主導の PROTECT (Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium) プロジェクトが、IMI 共同事業の助成対象として認められた。本プロジェクトの正式な開始日は 2009 年 9 月 1 日であった。PROTECT は、薬剤疫学とファーマコビジランスにおける革新的な手法の開発を目的とした欧州の共同プロジェクトである。EMA は、本プロジェクトの調整を行い、29 の官・民の協力団体からなる多国籍のコンソーシアムを管理する。本プロジェクトは 5 年間継続され、計 2 千万ユーロの助成が行われる予定である。助成の半額は、欧州製薬団体連合会 (EFPIA) の加盟企業からの現物での (in-kind) 拠出となる予定である。
- EMA は PROTECT に加え、IMI が助成するプロジェクトである Eu2P (European programme in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology) <sup>A</sup> にも協力している。Eu2P は、薬剤疫学・ファーマコビジランス領域において専門家/非専門家向けに、欧州規模で包括的かつ柔軟な訓練・教育プログラムを開発することに焦点を当てている。

#### ◇EudraVigilance の保守と強化

- EudraVigilance 運営委員会が同意したプロジェクト計画に沿って、EudraVigilance (EU の医薬品有害反応データベースおよびデータ処理ネットワーク) をさらに発展させた。

#### ◇シグナル管理の試行

- EMA による試験的なシグナル管理は順調であり、毎月 PhVWP に報告を行った。主要な方針 (役割と責任を含む) としては、製造販売承認方法に関わりなくヒト用医薬品についてシグナル管理を行うことで同意が得られている。EU 加盟国のシグナル検出や評価作業を助けるため、2009 年 1 月末に EudraVigilance 支援プログラムを開始した。報告担当者 (rapporteurs) および加盟国に対し、パンデミックインフルエンザワクチンなど一部医薬品に関する有害反応モニタリング報告を毎週行った。一連のシグナル管理をサポートするため、現在では EPITT (European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool; 欧州ファーマコビジランス課題追跡ツール) を定常的に使用している。

#### ◇ファーマコビジランス・薬剤疫学センター欧州連合ネットワーク (ENCePP: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) <sup>B</sup> の実施

<sup>A</sup> Eu2P のサイト <http://www.eu2p.org/>

<sup>B</sup> ENCePP のサイト <http://www.encepp.eu/index.html>

- ・2009年のENCePP業務計画に従い、ENCePPの研究センターのデータベース開発(2009年12月に公開され、2010年にデータ追加予定)、ENCePP運営グループの設置、ENCePPの研究規範および研究方法の基準のチェックリストの草案作成[いずれの草案も2009年11月に公開協議(public consultation)で公表]に重点的に取り組んだ。この予備作業により、2010年の運用システム完成が見込まれる。
- ・さらに、EMAが助成する安全性研究の申請が開始され、申請された書類を現在評価中である。

#### ◇リスク管理計画

- ・リスク管理計画(RMP)のレビューと学習のプロジェクト(review and learning project)<sup>\*2</sup>がさらに進行し、蓄積した経験にもとづきRMPガイドラインを現在更新している。
- ・中央審査方式で承認された医薬品のリスク最小化の取り組み結果を検討する研究プロジェクトについても、現在作業が進行している。

#### ◇小児を対象とするファーマコビジランス

- ・中央審査方式で承認された医薬品の小児での有害反応について、モニタリングの促進に取り組んだ。医薬品の小児への使用に対する集中的なモニタリングをさらに強化するため、2009年5月に、EudraVigilance データを用いた小児対象のファーマコビジランスに関する活動計画が採択された。

#### ◇PhVWP への患者の試験的参加

- ・PhVWP会議への患者代表の試験的参加では良い結果が得られ、2010年のPhVWP会議では患者代表1名(および補欠1名)をオブザーバーとして含めるよう準備中である。

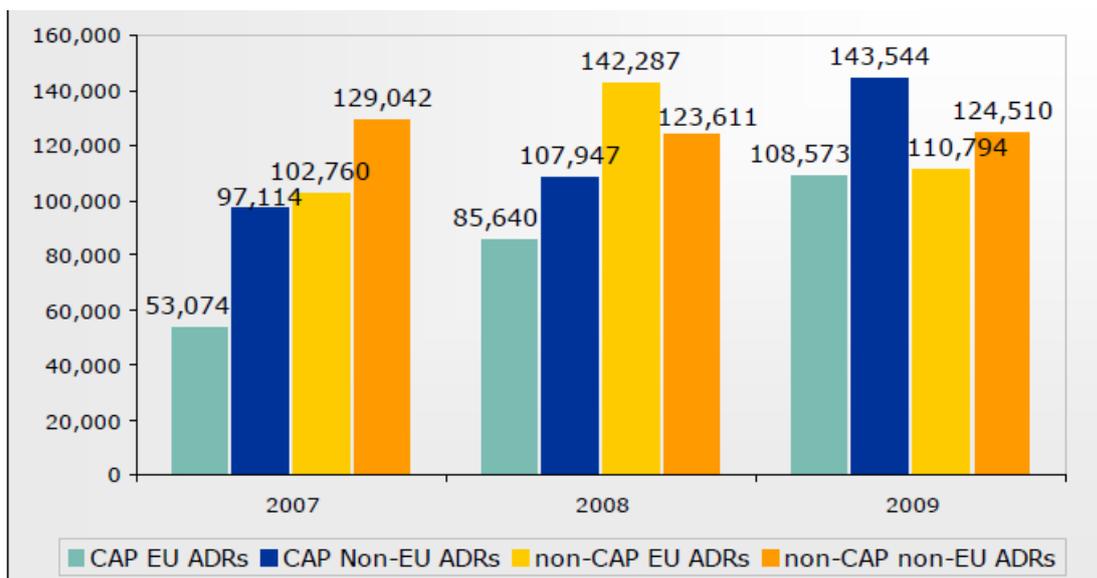


図 1:EMA に報告された EU 内および EU 外の国による医薬品有害反応報告(2007~2009 年)

CAP: Centrally Authorised Product 中央審査方式で承認された製品

non-CAP: 中央審査方式によらない承認製品

■ :EU 内での CAP 製品の ADR

■ :EU 外での CAP 製品の ADR

■ :EU 内での CAP 製品以外の ADR

■ :EU 外での CAP 製品以外の ADR

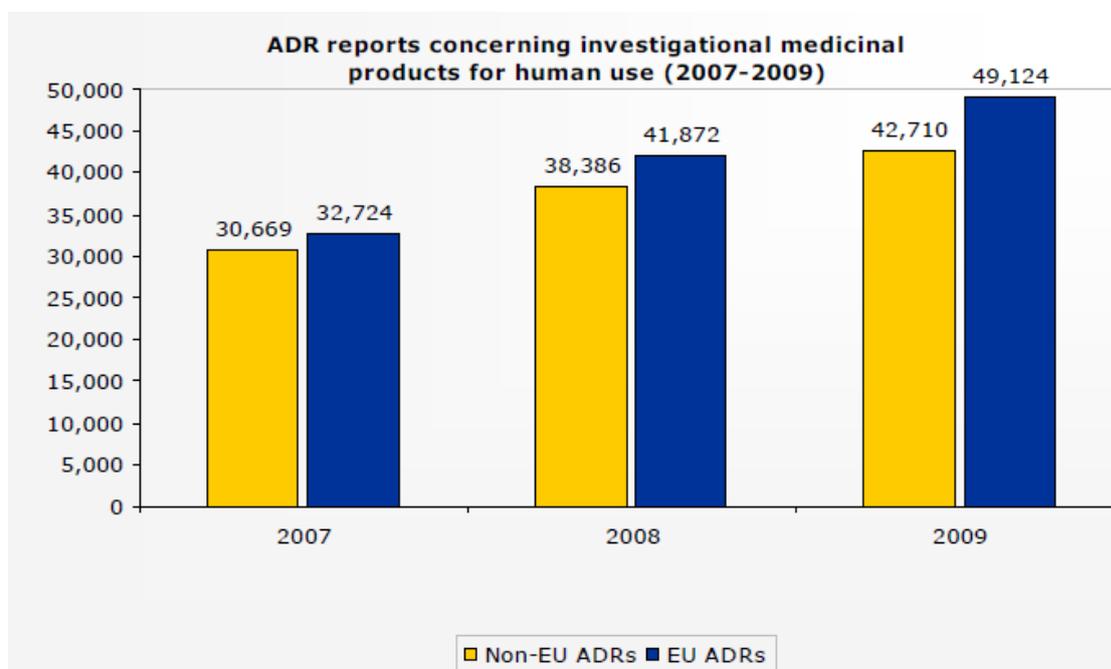


図 2:臨床試験で使用されたヒト用医薬品に関する有害反応報告(2007~2009 年)

■ :EU 外での ADR

■ :EU 内での ADR

---

## 参考情報

\*1:IMI は、生物薬剤分野の再活性化を目的として、製薬企業の代表としての EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) と、EC (欧州委員会) が連携した官民パートナーシップ型の組織である。 [http://imi.europa.eu/index\\_en.html](http://imi.europa.eu/index_en.html)

\*2:よりよいリスク管理計画 (RMP) を目指して、これまでの実施経験をもとにその質や有用性を評価し、ガイドラインの改訂などを行っていくプロジェクト。

## ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.5 No.11 (2007/05/31)

## Vol.8 (2010) No.18 (09/02) R08

### 【 EU EMA 】

#### • Referral procedures (付託手続き) について

#### Referral procedures

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000150.jsp&mid=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0)

EMA のホームページより、referral に関する解説を紹介する。【安全情報部】



#### ◇Referral の概要

Referral (付託) は、欧州内での意見の不一致を解決し、懸念事項に対処するために適用される手続きである。EMA (欧州医薬品庁) は referral により、欧州共同体を代表して特定の医薬品や薬剤クラスの科学的評価を実施することが要請されている。該当する医薬品または薬剤クラス<sup>\*1</sup> は、CHMP (EMA の医薬品委員会) に 'referred (付託)' され、同委員会は EU 内での調和を図るため推奨を行うことができる。

Referral が開始される理由は、ある薬剤クラスに対する安全性の懸念や、医薬品使用に関する EU 加盟国間での意見の不一致など様々である (詳細は後述)。欧州委員会 (EC)、各加盟国または当該医薬品の製造企業が referral を開始できる。

Referral 終了時に CHMP は推奨を行い、欧州委員会が推奨実施のための措置を示した決定事項を全加盟国に通知する。

### ◇Referralの種類

すべての referral は、EU での医薬品の承認やモニタリングの方法を定めた法規の中に記載されている。

#### ◇指令 2001/83/EC より

- 第 29 条 4 項 各国間の相互認証方式 (mutual recognition procedure) または分散審査方式 (decentralised procedure) で評価されている医薬品について、公衆衛生上の重大なリスクがある可能性に関して加盟国間に意見の不一致がある場合、このタイプの referral が開始される
- 第 30 条 一部の医薬品について、長年、加盟国により異なる決定 (異なる適応、禁忌、用量など) が採択されており、EU 内で調和を図る必要がある場合、このタイプの referral が開始される
- 第 31 条 ある医薬品または薬剤クラスの安全性や有効性に対する懸念が生じ、それが共同体の利益に影響を及ぼす場合、このタイプの referral が開始される
- 第 36 条 このタイプの referral は、相互認証方式または分散審査方式による製造販売承認について適用される。いずれかの加盟国が、公衆衛生上の問題のために何らかの措置 [変更 (variation), 一時停止, 取り消し] が必要であると考えた場合に、referral が開始される
- 第 107 条 いずれかの加盟国が、ある医薬品の安全上の問題から、当該医薬品の国内の製造販売承認を変更、一時停止、または取り消した場合、このタイプの手続きが開始される。EU レベルでの決定を行うため、CHMP に通知される

#### ◇規則 (EC) 1084/2003 より

- 第 5 条 11 項 相互認証方式または分散審査方式で承認されたある医薬品について、加盟国間で変更に関する意見の不一致があった場合、このタイプの referral が開始される (タイプ IB)
- 第 6 条 12, 13 項 相互認証方式または分散審査方式で承認されたある医薬品について、加盟国間で変更に関する意見の不一致があった場合、このタイプの referral が開始される (タイプ II)
- 第 20 条 中央審査方式 (centralised procedure) で承認された医薬品について、このタイプの手続きが開始される  
注: これらの手続きの結果は、ウェブサイト上の当該医薬品の欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR: European Public Assessment Report)<sup>A</sup> に公表される

<sup>A</sup> EPAR のサイト:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&jsenabled=true)

#### ◇EMA による referral の通知方法

EMA は、referral が正式に開始された際には、CHMP の会議後に公表する CHMP Press Release で referral の開始を通知する。同様に EMA は、CHMP による referral の検討中に得られた結論を、会議後に公表する CHMP Press Release で通知する。この通知と同時に、一般向けにさらに情報を示した Q & A も公表する。

欧州委員会が当該 referral に関する決定を下した後には、下記のような情報がさらに公表される。

- ・当該 referral に関する決定が影響を及ぼす全製品のリスト
- ・CHMP の結論
- ・当該医薬品の処方情報に関する CHMP からの推奨、および製造販売承認に適用される条件 (該当する場合)

---

#### 参考情報

\*1: 原文は the class or medicines。同一の活性成分を持つ複数の異なった商品名の製品、または活性成分が異なるが同一の治療目的に使用される医薬品に関する referral は、‘class referral’ と呼ばれる。

次の URL の ‘4. Article 31 of Directive 2001/83/EC (“Community interest referral”)’ を参照。

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a\\_chap3\\_rev09-2007\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap3_rev09-2007_en.pdf)

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子