



目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

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—2016 年 7 月 4～8 日 PRAC 会議での採択分.....2

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Thalidomide[‘Thalidomide Celgene’]:ウイルス再活性化および肺高血圧症に関する新規の重要な助言.....6

【カナダ Health Canada】

- 非定型抗精神病薬:睡眠時無呼吸のリスクを評価.....8
- Eltrombopag[‘Revolade’]:重度の肝毒性のリスク.....11

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される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。

各国規制機関情報

Vol.14 (2016) No.21 (10/20) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2016 年 7 月 4～8 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 4-8 July 2016

Signal management

通知日:2016/07/21

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/07/WC500210321.pdf

(Web掲載日:2016/08/02)

(抜粋)

本記事は、2016年7月4～8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、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要である^B。

PRACからMAH^C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。規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合、中央承認薬のシグナルでは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^E、各国承認薬のシグナルでは勧告内容が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^G。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることになる。



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 訳文では、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を対象とした。(訳注)

^C marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E 中央承認薬については、この概要の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2016年7月18～21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)申請については、CHMPが評価する。

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

^G 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。

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAH ^c への勧告内容
硫酸鉄 (ATC分類による表記)	口腔内潰瘍形成	EudraVigilanceおよび文献からのエビデンスやMAHから提出されたデータを検討し、また硫酸鉄は局所粘膜刺激と関連することが知られていることから、硫酸鉄錠のMAHに対し、製品表示改訂のための変更 (variation) を3カ月以内に提出するよう勧告。錠剤の服用方法に関する注意や口腔内潰瘍形成に関する記載が改訂に盛り込まれる。
プロトンポンプ阻害薬 (PPI) ^H : dexlansoprazole; esomeprazole; lansoprazole; omeprazole; pantoprazole; rabeprazole	クロモグラニンA (CgA) の血中濃度上昇	EudraVigilance からのエビデンス、PPI の MAH から提出された非臨床・臨床試験データなどの資料のレビュー、各社の安全性データベース、および文献を検討し、また妥当な生物学的機序があることから、左記 PPI 製品の MAH に対し、製品表示改訂のための変更 (variation) を3カ月以内に提出するよう勧告。神経内分泌腫瘍診断マーカーとしての CgA 測定に PPI が干渉する可能性がある ^I ため、CgA 測定の前少なくとも5日前にPPIの使用を中止すべき等の注意が改訂に盛り込まれる。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
acenocoumarol; phenprocoumon; fluidione; phenindione	カルシフィラキシス ^J	補足情報を2016年9月28日までに提出。
aripiprazole	強迫性購買	次回のPSUR ^K で評価。2016年9月24日までに提出。
exenatide	器具の不適正な使用による(重篤な)有害反応(高血糖, 低血糖など)	補足情報を2016年9月28日までに提出。
ipilimumab	1型糖尿病	進行中のPSUSAの手続き ^L の中で補足情報を提出。

^H proton pump inhibitor

^I 胃酸減少に伴いCgA濃度が上昇する。

^J これらの薬剤と同じクマリン系の抗凝固薬であるwarfarinについて、英MHRAが2016年7月18日付Drug Safety Updateで、カルシフィラキシスの有害反応報告およびEUでのレビューの結果にもとづき、warfarinの製品情報が改訂されたことを通知している。(訳注) ・医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.18 (2016/09/08) 参照。

^K Periodic Safety Update Report: 定期的安全性最新報告

^L PSUR Single Assessment (PSUSA) procedure: 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSURの統一評価手続き。

loperamide	乱用, 誤用による loperamideの高用量摂取に伴うQT延長および トルサード ド ポイント	補足情報を 2016 年 9 月 28 日までに提出。
methylphenidate	持続勃起症	補足情報を 2016 年 9 月 28 日までに提出。
vildagliptin; vildagliptin/metformin	類天疱瘡	補足情報を 2016 年 9 月 28 日までに提出。

3. その他の勧告が行われたシグナル

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
ceftriaxone	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS 症候群) ^M	通常のファーマコビジランス活動 ^N で対応。
フルオロキノロン系薬 (全身用): ciprofloxacin; enoxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin	ぶどう膜炎	現段階では措置不要。
ヒトアルブミン溶液	重度の外傷性脳損傷のある患者, および熱傷のある患者での死亡リスク上昇	措置不要。

^M drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

^N Routine pharmacovigilance

<p>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/ヒト血漿由来フォン・ヴィレブランド因子複合体</p> <p>組換え型第VIII因子: 抗血友病因子(組換え型); moroctocog alfa ; octocog alfa ; simoctocog alfa ; turoctocog alfa</p>	<p>治療歴のない血友病A患者でのインヒビター発現に, 血漿由来の第VIII因子と組換え型の第VIII因子で違いがある。</p>	<p>第 VIII 因子製剤について開始された指令 2001/83/EC 第 31 条にもとづく referral 手続きの中で対処。</p>
<p>tramadol ; tramadol/paracetamol</p>	<p>低ナトリウム血症および抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) ^o</p>	<p>通常のファーマコビジランス活動で対応。</p>

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

^o syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

Vol.14(2016) No.21(10/20) R02

【 英MHRA 】

●Thalidomide[‘Thalidomide Celgene’]:ウイルス再活性化および肺高血圧症に関する新規の重要な助言

Thalidomide Celgene: New important advice regarding viral reactivation and pulmonary hypertension

Direct Healthcare Professional Communication

通知日:2016/06/20

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/578cd6e1ed915d3cfd000155/Thal_DHPC_UK_LETT_ER_-_Final_Signed_Version.pdf

(Web掲載日:2016/7/18)

◆Celgene Europe社からの医療従事者向け情報

Celgene Europe社は、EMAおよびMRHAとの合意の下で、以下の情報を提供する。



◇要 約

◇ウイルス再活性化

- Thalidomideによる治療後、特に水痘帯状疱疹またはB型肝炎ウイルス(HBV)の感染歴のある患者で、重篤例を含むウイルス再活性化の症例が報告されている。
- 水痘帯状疱疹ウイルス再活性化の症例の中には、播種性帯状疱疹に至り、抗ウイルス治療を必要としたり、thalidomide治療の一時中断を要した例があった。
- HBV再活性化の症例の中には、急性肝不全に進行し、thalidomideの使用中止に至った例があった。
- Thalidomide治療の開始前に、HBV感染の有無を確認すべきである。
- HBV検査で陽性であった患者は、B型肝炎治療の専門医を受診することを推奨する。
- 感染歴のある患者では、治療期間中、HBV再活性化など、ウイルス再活性化の徴候・症状が発現していないか緊密にモニターすべきである。

◇肺高血圧症

- Thalidomideによる治療後に、致死例を含む肺高血圧症の症例が報告されている。
- Thalidomide治療の開始前、および治療期間中に、心肺疾患の徴候・症状がないか評価すべきである。

◇安全性懸念の背景

Thalidomide[‘Thalidomide Celgene’]は、65歳以上または大量化学療法に不適格な、未治療

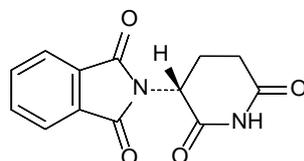
多発性骨髄腫患者に対する一次治療として、melphalanおよびprednisoneとの併用で承認されている。

Thalidomideの使用患者で、市販後に水痘帯状疱疹、B型肝炎などのウイルスの再活性化が報告されている。HBV再活性化の症例の中には、肝不全に進行した例もあった。水痘帯状疱疹ウイルス再活性化症例の一部では、播種性帯状疱疹に至り、抗ウイルス治療を必要としたり、thalidomide治療の一時中断を要した。Thalidomide治療を受けている患者は、高齢、進行性多発性骨髄腫患者であるなど、ウイルス再活性化のリスク因子を既に有している場合が多い。その上thalidomideの免疫抑制作用により、このような患者ではウイルス再活性化のリスクがさらに高まるおそれがある。感染歴のある患者は、治療期間中、HBV再活性化など、ウイルス再活性化の徴候・症状が発現していないか緊密にモニターすべきである。

また、thalidomideによる治療後に、致死例を含む肺高血圧症の症例も、市販後に報告されている。Thalidomide治療の開始前、および治療中に、患者に心肺疾患の徴候・症状がないか評価すべきである。

薬剤情報

©Thalidomide〔サリドマイド、多発性骨髄腫治療薬、悪性腫瘍治療薬〕国内：発売済 海外：発売済



及び鏡像異性体

Vol.14 (2016) No.21 (10/20) R03

【 カナダ Health Canada 】

●非定型抗精神病薬：睡眠時無呼吸のリスクを評価

Summary Safety Review - Atypical antipsychotics - Assessing the Potential Risk of Sleep Apnoea

Safety Reviews

通知日：2016/08/16

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/antipsycho2-eng.php>

◇重要なメッセージ

- 非定型抗精神病薬は、統合失調症、双極性障害などの精神障害の治療に用いられる薬剤であり、うつ病の治療に用いられる場合もある。
- Quetiapine[‘Seroquel’]の製造業者から睡眠時無呼吸に関する新たな安全性情報が提出されたことを契機として、非定型抗精神病薬の安全性レビューが行われた。
- Health Canadaは、非定型抗精神病薬の使用と睡眠時無呼吸との関連を見出したことから、この副作用について注意喚起するため、非定型抗精神病薬の安全性情報を改訂するよう勧告した。

◇概要

Health Canadaは、非定型抗精神病薬の使用に伴う睡眠時無呼吸のリスクについて検討するため、安全性レビューを実施した。睡眠時無呼吸とは、睡眠中に無呼吸または浅呼吸が生じる障害である。Quetiapine[‘Seroquel’]の製造業者から、quetiapineの使用患者での睡眠時無呼吸の症例を含む新たな安全性情報が提出されたことから、このレビューが実施された。Health Canadaは、カナダで販売されている非定型抗精神病薬すべてに関し、睡眠時無呼吸との関連を示すエビデンスについてレビューすることを決定した。

◇カナダでの使用状況

- 非定型抗精神病薬は、統合失調症、双極性障害などの精神障害の治療に用いられており、一部の製品はうつ病の治療にも用いられている。Risperidoneは、重度のアルツハイマー型認知症での暴力行為の症状や精神病症状の治療・管理にも用いられている。
- カナダでは1991年以降、9品目の非定型抗精神病薬 (aripiprazole, asenapine, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidone) が販売されている。
- 2014年には、非定型抗精神病薬の処方が1,600万件以上発行された。最も多く処方されたのはquetiapineで、quetiapineだけで約800万件の処方が発行された。
- 現時点で、製品情報に睡眠時無呼吸に関する記載があるのは、paliperidone[‘Invega’]、paliperidoneの持効性製剤[‘Invega Sustenna’]、risperidone[‘Risperdal’]、およびquetiapine

[‘Seroquel’]である。

◇安全性レビューの結果^A

- 科学文献をレビューした結果、非定型抗精神病薬は睡眠時無呼吸と関連することが示された。3つの研究でこの関連が支持された。ただし、これらの研究には、他の医学的症状(肥満)を有していた患者や、睡眠時無呼吸の発現に關与する可能性のある他の医薬品を使用していた患者も含まれていた。
- レビュー時点で、Health Canadaには、非定型抗精神病薬の使用に關連した睡眠時無呼吸のカナダでの症例が計80例報告されていた^B。報告には、肥満や他の医薬品の使用など、他の要因も記載されていたことから、非定型抗精神病薬が睡眠時無呼吸を引き起こしたと確定することはできなかつた。しかしながら、非定型抗精神病薬の使用と睡眠時無呼吸の発現リスクとの関連を否定することはできなかつた。
- レビュー時点で、カナダ国外では、非定型抗精神病薬に關連した睡眠時無呼吸が490例報告されていた。これらの症例からの情報により、quetiapine, olanzapine, ziprasidone, clozapine, aripiprazole, およびrisperidoneと睡眠時無呼吸との関連が示唆された。

◇結論および措置

- Health Canadaは、入手した科学文献すべてをレビューした結果、aripiprazole, asenapine, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, およびziprasidoneの使用と睡眠時無呼吸が關連する可能性がデータから示唆されると結論した。
- Health Canadaは、睡眠時無呼吸のリスクについて注意喚起するため、aripiprazole, asenapine, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, およびziprasidoneの製品表示を改訂するよう勧告した。

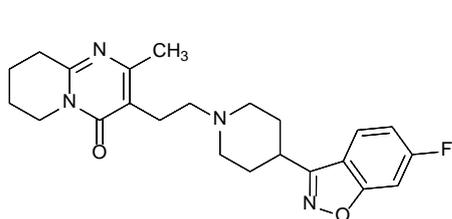
薬剂情報

- ◎Risperidone〔リスペリドン, 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Paliperidone〔パリペリドン, {パリペリドンパルミチン酸エステル, Paliperidone Palmitate}, 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済 ※Risperidoneの代謝産物
- ◎Lurasidone〔ルラシドン塩酸塩, Lurasidone Hydrochloride, 非定型抗精神病薬〕国内:開発中 (Phase III; 2016/08/22現在) 海外:発売済
- ◎Ziprasidone〔塩酸ジプラシドン水和物, Ziprasidone Hydrochloride Hydrate, 非定型抗精神病薬〕国内:開発中 (Phase III; 2016/08/24現在) 海外:発売済

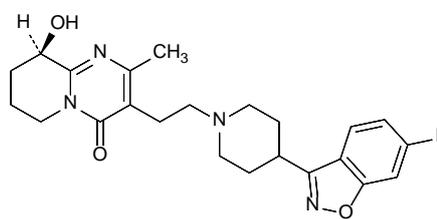
^A 本安全性レビューは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の副作用報告、カナダ国内外での非定型抗精神病薬の使用実態に關する知見などにもとづいて行われた。

^B カナダでの報告はCanada Vigilance Online Database (下記サイト)で閲覧できる。
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

- ◎Clozapine〔クロザピン, ジベンゾジアゼピン系薬, 非定型抗精神病薬, 治療抵抗性統合失調症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Olanzapine〔オランザピン, チェノベンゾジアゼピン系薬, 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Quetiapine〔クエチアピソフマル酸塩, Quetiapine Fumarate (JP), 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Asenapine〔アセナピソマレイン酸塩, Asenapine Maleate, 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Aripiprazole〔アリピプラゾール, {アリピプラゾール水和物, Aripiprazole Hydrate}, 非定型抗精神病薬〕国内:発売済 海外:発売済

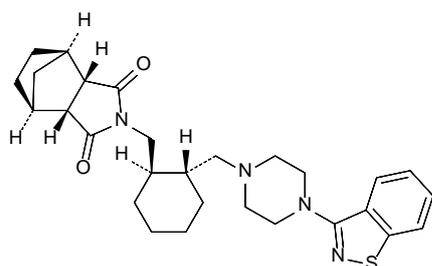


Risperidone

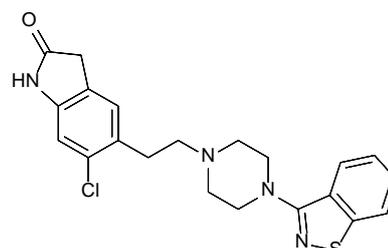


Paliperidone

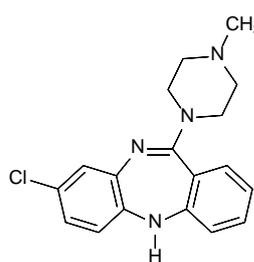
及び鏡像異性体



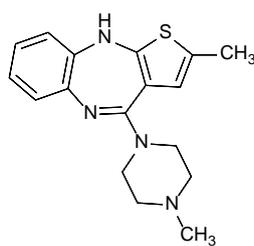
Lurasidone



Ziprasidone



Clozapine

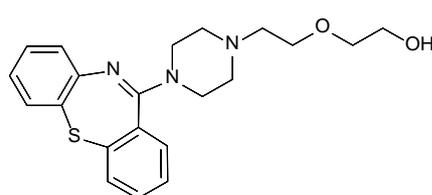


Olanzapine

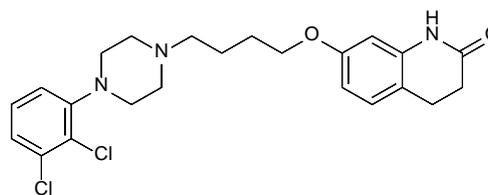


Asenapine

及び鏡像異性体



Quetiapine



Aripiprazole

Vol.14 (2016) No.21 (10/20) R04

【 カナダ Health Canada 】

●Eltrombopag[‘Revolade’]: 重度の肝毒性のリスク

REVOLADE (eltrombopag) - Risk of Severe Hepatotoxicity

Recalls & alerts

通知日: 2016/08/25

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/59916a-eng.php>

◇**重要なメッセージ**

- Eltrombopag[‘Revolade’]の使用により、重度の肝毒性や、致死性となり得る肝障害が生じる可能性がある。臨床試験中、および市販後に、eltrombopagの使用に伴う重度の薬剤性肝障害の症例が報告されている。
- 重度の肝毒性や致死性となり得る肝障害のリスクを低減するため、医療従事者は以下のことをすべきである。
 - Eltrombopagの使用開始前に血清中のALT^A、AST^B、およびビリルビンを測定し、用量調節期間中は2週間に1回、用量安定後は月1回測定する。
 - ALTが以下の場合、eltrombopagの使用を中止する:
 - 肝機能が正常な患者では、ULN^Cの3倍以上に上昇した場合
 - 治療前にトランスアミナーゼが高かった患者では、ベースライン値の3倍またはULNの5倍のいずれか低い値以上に上昇した場合
- この新たな安全性情報を反映させるため、eltrombopagのカナダの製品モノグラフが改訂された。

◇**背景情報**

Eltrombopag[‘Revolade’]錠の適応は以下の通りである。

- 脾臓摘出後、第一選択治療(副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなど)が奏効しない慢性免疫性血小板減少性紫斑病(cITP)^Dの成人患者で、血小板数を上げるため用いられる。脾臓を摘出していない成人患者であっても脾臓摘出術が禁忌の場合には、二次選択治療として検討されることがある。
- 血小板数が低下したC型肝炎ウイルス(HCV)慢性感染患者で、インターフェロンベースの治療の開始・維持が可能となるよう、血小板数を上げるために用いられる。
- 免疫抑制療法が十分奏効しなかった重度再生不良性貧血の成人患者の治療に用いられる。

^A alanine aminotransferase

^B aspartate aminotransferase

^C upper limits of normal (基準値上限)

^D chronic immune thrombocytopenia purpura

薬剤性肝障害に関するHy's Law^Eの基準を満たす症例を特定するため、臨床試験データベース(['Revolade']の開発プログラム全体にわたるもの)、および市販後安全性データベースに収載されたさまざまな試験を、Novartis Pharmaceuticals Canada社がシステマティックに解析した。

このレビューの結果、Hy's Lawの基準を満たす成人cITP患者の症例が2例、承認適応外での治療を受けた患者の症例がさらに3例特定された。臨床検査値の上昇は通常、治療開始後3カ月以内に生じていた。5例すべてで、['Revolade']の使用中止後にその事象は消失した。慢性HCV感染患者での臨床試験では、['Revolade']の使用患者11人(1%)で薬剤性肝障害が発現した。

◇医療従事者向け情報

重度の肝毒性や致死性となり得る肝障害のリスクを反映させるため、['Revolade']のカナダの製品モノグラフが改訂され、「警告および使用上の注意」の項の「肝毒性」に関する記載が強化され、また「副作用」の項にも新たに薬物有害反応として記載された。

さらに、既に肝疾患を有する患者での['Revolade']の使用継続を禁ずるため、ベースラインALTが高い患者向けのALT上昇の上限が追加された。また、これは承認適応について実施された主要な(pivotal)試験での中止基準に一致させたものである。

医療従事者は、['Revolade']の使用開始前に血清中のALT, AST, およびビリルビンを測定し、用量調節期間中は2週間に1回、用量が安定した後は月1回測定すべきである。医療従事者は、ALTが以下の場合、['Revolade']の使用を中止すべきである。

- 肝機能が正常な患者では、ULNの3倍以上に上昇した場合、または
- 治療前にトランスアミナーゼが高かった患者では、ベースライン値の3倍またはULNの5倍のいずれか低い値以上に上昇し、かつその上昇が
 - 進行している場合、または
 - 4週間以上持続している場合、または
 - 直接ビリルビンの増加を伴う場合、または
 - 肝障害の臨床症状もしくは肝代償不全のエビデンスを伴う場合

◇Health Canadaが講じた措置

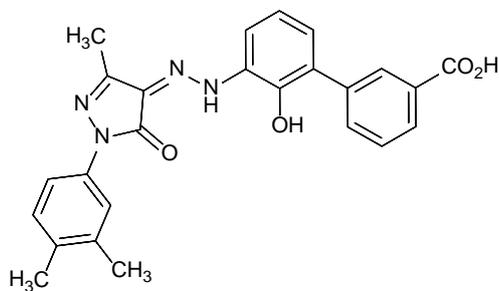
Health Canadaは、Novartis Pharmaceuticals Canada社と共同で、この新たな安全性情報を反映させるためカナダの製品モノグラフを改訂した。Health Canadaはこの情報を、Healthy Canadians Web Site^FのRecalls and Safety Alerts Databaseにより医療従事者に通知する。

^E 薬剤性肝毒性が発現する可能性や重症度を推定するため用いられる。Hy's Lawについて詳しくは下記サイトを参照。http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/hepatotox_guide_ld-eng.php#a213

^F <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php>

薬剤情報

◎Eltrombopag [エルトロンボパグ オラミン, Eltrombopag Olamine, トロンボポエチン受容体 (TPO-R) 作動薬, 血小板減少症治療薬] 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