



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

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

- 市販後医薬品安全性評価の概要—2016年7月1日～9月30日での評価完了分 2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2016年11月28日～12月1日PRAC会議での採択分 5

【カナダHealth Canada】

- Amiodarone 静注液:胎児および新生児での副作用のリスクを評価..... 8

【デンマーク DKMA (Danish Medicines Authority)】

- Danish Pharmacovigilance Update No.10, Volume 7, November 2016
 - 皮膚科用医薬品apremilast[‘Otezla’]:自殺行為および自殺念慮の副作用疑い報告 10

「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。

※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。

各国規制機関情報

Vol.15 (2017) No.04 (02/23) R01

【米FDA】

●市販後医薬品安全性評価の概要—2016年7月1日～9月30日での評価完了分

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from July 1, 2016 to September 30, 2016

Surveillance

通知日: 2016/12/30

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm#julsep_postmarket

(抜粋)

本サイトでは、2007年9月27日以降に新薬承認申請(NDA)^Aおよび生物製剤承認申請(BLA)^Bにもとづき承認された医薬品に関し、FDAが受けた有害事象報告について、進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供している^C。



◇新たな安全性問題が特定された医薬品^D

製品の販売名 (有効成分)剤型 NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応	評価結果の概要	規制措置および進行中の監視活動
Belsomra (suvorexant)錠剤, 経口用 NDA 204569 (NME) ^E August 13, 2014	入眠障害および/または中途覚醒を特徴とする不眠症の治療。	市販後有害事象報告から以下の2件の安全性問題が特定された: ・逆説反応 ^F ・不眠症の増悪	FDAは、規制措置が必要かを判断するため、逆説反応と不眠症増悪に関する有害事象報告の評価を継続する。

^A New Drug Application

^B Biologics License Application

^C 市販後安全性評価は、承認から18カ月後、または使用者が1万人に達した時の、いずれか遅い時点で行われる。詳細は医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.19 (2016/09/21)を参照。(訳注)

^D 原文では1つの表であるが、ここでは「新たな安全性問題が特定された医薬品」および「新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が不要とされた医薬品」を分けて別の表とした。(訳注)

^E New Molecular Entity: 新有効成分

^F paradoxical reactions

<p>Bunavail (buprenorphine/naloxone) バックアルフィルム剤 NDA 205637 June 6, 2014</p>	<p>オピオイド依存症の維持療法</p>	<p>市販後有害事象報告から以下の2件の安全性問題が特定された: ・製品の品質問題のためオピオイド離脱症候群をきたした。 ・別のオピオイド維持療法から Bunavail に切り替える際の用量換算が不適切。</p>	<p>FDA は、規制措置が必要かを判断するため、製品の品質問題と不適切な用量換算に関する有害事象報告の評価を継続する。</p>
<p>Contrave (naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride) 徐放錠 NDA 200063 September 10, 2014</p>	<p>以下の条件に当てはまる成人での持続的な体重管理のため、低カロリー食事療法と運動療法の補助として使用: ・体格指数 (BMI) が30 kg/m²以上 (肥満)。 ・BMIが27 kg/m²以上 (過体重) で、かつ肥満関連疾患 (高血圧, 2型糖尿病, 脂質異常症など) を1つ以上有している。</p>	<p>市販後有害事象報告から以下の2件の安全性問題が特定された: ・意識消失 ・乱用</p>	<p>FDA は、規制措置が必要かを判断するため、意識消失と乱用に関する有害事象報告の評価を継続する。</p>
<p>Tanzeum (albiglutide) 注射剤, 皮下用 BLA 125431 (NME) April 15, 2014</p>	<p>2型糖尿病の成人患者で血糖コントロール改善のため食事・運動療法と組み合わせて補助的に使用。</p>	<p>市販後有害事象報告から以下の3件の安全性問題が特定された: ・不正確な薬液調製。 ・不正確な投与手技。 ・ペン型注射器の使用中の液漏れ。</p>	<p>FDA は、規制措置が必要かを判断するため、不正確な薬液調製・投与手技, およびペン型注射器の使用中の液漏れに関する有害事象報告の評価を継続する。</p>
<p>Vazculep (phenylephrine hydrochloride) 静注用注射剤 NDA 204300 June 27, 2014</p>	<p>主として麻酔時の血管拡張による臨床的に重要な低血圧の治療。</p>	<p>市販後有害事象報告から Vazculep (phenylephrine hydrochloride) と Bloxiverz (neostigmine methylsulfate) との選択過誤の安全性問題が1件特定された。</p>	<p>FDA は、規制措置が必要かを判断するため、製品選択過誤に関する有害事象報告の評価を継続する。</p>

◇新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が不要とされた医薬品^D

製品の販売名(有効成分)剤型 NDA/BLA番号 承認年月日
Acticlate (doxycycline hyclate)錠剤, 経口用 NDA 205931 July 25, 2014
Arnuity Ellipta (fluticasone furoate 吸入用パウダー) 経口吸入用 NDA 205625 August 20, 2014
Atropine Sulfate Ophthalmic Solution, USP 1% 点眼用 NDA 206289 July 18, 2014
Desvenlafaxine徐放錠, 経口用 NDA 204150 March 4, 2013
Eylea (aflibercept)注射剤, 硝子体内用 BLA 125387 (NME) November 18, 2011
Flonase Allergy Relief (fluticasone propionate)点鼻スプレー NDA 205434 July 23, 2014
Jublia (efinaconazole)外用液, 10% NDA 203567 (NME) June 6, 2014
Kerydin (tavaborole)外用液, 5% NDA 204427 (NME) July 7, 2014
Mozobil (plerixafor)注射剤, 皮下用 NDA 022311 (NME) December 15, 2008
Nymalize (nimodipine)経口服液 NDA 203340 May 10, 2013
Ofev (nintedanib)カプセル剤, 経口用 NDA 205832 (NME) October 15, 2014
Pennsaid (diclofenac sodium)外用液, 2% w/w NDA 204623 January 16, 2014
Phenylephrine hydrochloride点眼液, USP 2.5%, 10% NDA 203510 March 21, 2013

Promacta (eltrombopag) 錠剤, 経口用 NDA 022291 (NME) November 20, 2008

Zyrtec Allergy (cetirizine hydrochloride) 口腔内崩壊錠 NDA 022578 September 3, 2010

Vol.15 (2017) No.04 (02/23) R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2016 年 11 月 28 日～12 月 1 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 28 November - 1 December 2016

Signal management

通知日: 2016/12/15

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/12/WC500217834.pdf

(Web掲載日: 2017/01/03)

(抜粋)

本記事は、2016年11月28日～12月1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。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)^Cへ承認を得るため提出され、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)^D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または加盟国に対し、追加解析を実施するよう勧告する場合もある。

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12月12～15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。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

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

^C Committee on Medicinal Products for Human Use

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

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医薬品^E

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
Methylphenidate	持続勃起症 ^F	Methylphenidate含有製品に関するMAHの安全性データベースや文献からの症例を検討した結果、持続勃起症関連の障害について製品情報に記載するに足るエビデンスがあるとPRACは結論し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告。
プロトンポンプ阻害薬 (PPI) : Dexlansoprazole ; Esomeprazole ; Lansoprazole ; Omeprazole ; Pantoprazole ; Rabeprazole	胃ポリープ	EudraVigilanceや文献の症例報告からのデータ、メタアナリシスによるシステマティックレビュー2報 (2016年発表)、PPIクラスの長期使用に伴う病態生理学的機序等を考慮した結果、製品情報に胃底腺ポリープを追加するため、変更 (variation) を3カ月以内に提出するよう勧告。
Vildagliptin ; Vildagliptin/metformin	類天疱瘡	EudraVigilanceおよび文献の症例報告からのエビデンス、DPP-4阻害薬クラス内でvildagliptinの不均衡スコア ^G が最も高かったこと等を考慮し、製品情報に水疱性類天疱瘡を追加して改訂するよう勧告。変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告。

2. 補足情報提出が勧告された医薬品^E

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
Albiglutide	急性腎障害	補足情報を2017年2月1日までに提出するよう勧告。
Brentuximab vedotin	サイトメガロウイルス再活性化	補足情報を2017年2月1日までに提出するよう勧告。

^E 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)

^F 2013年12月17日付でFDAからmethylphenidateの使用に伴う持続勃起症のリスクについて通知された。
・医薬品安全性情報【米FDA】Vol.12 No.02 (2014/01/16) 参照。(訳注)

^G disproportionality score

Dabrafenib; Trametinib	敗血症	補足情報を2017年2月1日までに提出するよう勧告。
Daratumumab	腫瘍崩壊症候群(TLS) ^H	最初のPSUR ^I で評価するよう勧告。 (PSUSA ^J /00010498/201611, 2017年1月24日までに提出)。
Leflunomide; Teriflunomide ^K	イオン化カルシウム(iCa)の測定に影響しiCaが低値と誤測定される。	補足情報を2017年2月1日までに提出するよう勧告。
Pirfenidone	大腸炎	補足情報を2017年2月1日までに提出するよう勧告。
Temozolomide	ヘルペス性髄膜脳炎	補足情報を2017年2月1日までに提出するよう勧告。

3. その他の勧告が行われた医薬品^E

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
Meropenem; Ciprofloxacin	左記の両薬を同時に静脈内投与した場合、配合変化が生じ、沈殿物が形成される可能性がある。	現段階で措置はなし。

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

^H tumour lysis syndrome

^I Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告) (訳注)

^J PSUR Single Assessment: 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR (訳注)

^K leflunomide の活性代謝物 (訳注)

Vol.15 (2017) No.04 (02/23) R03

【 カナダ Health Canada 】

●Amiodarone 静注液:胎児および新生児での副作用のリスクを評価

**Amiodarone (intravenous) - Assessing the potential risk of side effects in fetuses and newborns
Safety Reviews**

通知日:2017/01/06

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

◇重要なメッセージ

- Amiodaroneは、成人での生命を脅かす不整脈の治療を適応として、カナダで販売承認を受けている処方箋薬である。一部の医師が、amiodaroneを妊婦や胎児の治療のため、あるいは新生児の治療のために処方していることを、Health Canadaは認識している。
- Health Canadaは、米国で製品表示が改訂された^Aことを受け、胎児および新生児での静注用amiodaroneへの曝露による副作用のリスクについて、レビューを行った。
- Health Canadaのレビューで、妊婦あるいは新生児でのamiodaroneの使用と心臓の副作用が関連する可能性がある^Aと結論された。Health Canadaは医療従事者にこのリスクを知らせるため、静注用amiodaroneの製品情報を改訂するよう、製造業者に要請した。

◇背景

Health Canadaは、静注用amiodaroneの使用に伴う胎児および新生児での副作用リスクについてレビューした。米国で、胎児および新生児の心臓、神経系、発達、および成長に影響する可能性に関する警告などを盛り込んで、製品表示が改訂されたためである。Health Canadaは、amiodaroneに曝露された新生児での心臓への副作用および甲状腺機能低下症、ならびにamiodaroneに曝露された胎児および新生児での発育遅延に関し、入手したエビデンスをレビューした。

◇カナダでの使用状況

- Amiodaroneは、成人での生命を脅かす不整脈の治療を適応として、カナダで販売承認を受けている処方箋薬である。
- Amiodaroneには、経口剤および静注剤がある。静注用amiodaroneは、カナダで、2000年から販売されている。いずれも処方箋薬のみである。
- 一部の医師が、他の医薬品が奏効しなかった場合に、胎児および新生児での生命を脅かす不整脈の治療にamiodaroneを処方していることを、Health Canadaは認識している。
- 妊婦の治療にamiodaroneを使用することはあまりなく、母親への潜在的ベネフィットが胎児への

^A FDA の Cordarone (amiodarone HCl) の表示改訂は下記サイトを参照。(訳注)
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239971.htm>

リスクを上回る場合に限り、amiodaroneの使用が検討される。

◇安全性レビューの結果^B

- レビューの時点で、Health Canadaにはカナダでの症例が3例報告されていた^C。また、論文検索により、生命を脅かす不整脈のためamiodaroneを投与された新生児での、致死性となり得る心臓発作など心臓の重篤な副作用報告が、さらに12例見出された。この15例の報告のうち13例で、amiodaroneが副作用に関与していた可能性がある判断された。
- 小児でのamiodarone使用に関する研究¹⁾から、amiodaroneに曝露された成人に比べ、小児では低血圧、徐脈、および房室ブロックのリスクが高まる可能性のあることが示唆された。
- 胎内でのamiodaroneへの曝露により甲状腺機能低下症が発現することがあり、治療しなかった場合、発育遅延(学習、言語、運動など)の原因となることが知られている。しかしながら、小児の中には、甲状腺ホルモンは正常値であるのに、amiodaroneへの曝露後、発育遅延が生じた症例があった。
- 不整脈は、amiodaroneを使用していない場合であっても、心臓発作、死亡、発育遅延、早産のリスク因子である。

◇結論および措置

- Health Canadaが入手情報をレビューした結果、妊娠中のamiodaroneの使用と新生児での発育遅延のリスクとの間の関連は確定されなかったものの、心臓への副作用に関連する可能性は見出された。
- Health Canadaは製造業者に対し、新生児の心臓へのリスクに関して、静注用amiodaroneの製品表示を改訂するよう要請した。この情報は成人患者に関しては既に記載されているが、この薬剤を新生児や幼児で使用した場合に生じ得るリスクについて医療従事者が認識することは重要である。

文 献

- 1) Saul JP, et al. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmia in children. A randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation* 2005;112:3470-3477.

薬剤情報

◎Amiodarone〔{アミオダロン塩酸塩, Amiodarone Hydrochloride} (JP), Kチャンネル遮断薬, 抗不整脈薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

^B 本安全性レビューは、科学・医学文献、カナダ国内外の副作用報告、カナダ国内外での amiodarone の使用実態に関する知見などにもとづいて行われた。

^C カナダでの報告は下記 Canada Vigilance Online Database のサイトで検索できる。
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

Vol.15 (2017) No.04 (02/23) R04

【デンマーク DKMA】

•皮膚科用医薬品 apremilast[‘Otezla’]:自殺行為および自殺念慮の副作用疑い報告

Suicidal behaviour and suicidal ideation have been reported as suspected adverse reactions to the dermatologic medicinal product Otezla® (apremilast)

Danish Pharmacovigilance Update No.10, Volume 7, November 2016

通知日:2016/12/09

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/news/2016/~/media/247B0EAC7C464D508461F3B6795A5473.a.shx>

Apremilast[‘Otezla’]の製品情報は、うつ病、自殺行為、および自殺念慮を新たな有害反応として警告するため、改訂される予定である。有害反応の疑い報告や有害反応の臨床データをレビューした後、いくつかの自殺念慮および自殺行為の症例が登録されたことを受けてこの改訂が行われる。これらの報告症例には、うつ病の既往のある患者、ない患者のいずれも含まれ、有害反応の発生頻度はuncommon ($\geq 1/1,000 \sim \leq 1/100$)であった。有害反応報告には、自殺既遂の症例も含まれていた。



◇製品情報改訂に至った背景

2016年3月までに、apremilast[‘Otezla’]の使用に伴う自殺および自殺行為が、世界全体で65例報告されていた。内訳は以下の通りである:

- 自殺既遂 5例
- 自殺企図 4例
- 自殺念慮 50例
- うつ病/自殺念慮 5例
- 自殺行為 1例

この65例のうち32例は、[‘Otezla’]による治療の中止後に症状が改善したと報告されていた。2015年1月の販売開始から2016年3月20日までに、計105,000人の患者が[‘Otezla’]を使用している。

◇処方者向け助言

- 精神症状の既往のある患者、および精神症状を引き起こす可能性のある他の医薬品を使用中の患者では、apremilastによる治療のベネフィットとリスクを慎重に検討すべきである。
- 精神症状の新規発現または悪化がみられた場合、あるいは自殺念慮や自殺行為がみとめられた場合、apremilastによる治療を中止することを推奨する。
- 患者、家族・親族、および介護者に対し、患者に行動や気分の変化や自殺念慮の徴候があ

れば処方者に知らせるよう、指示すべきである。

◇Apremilast[‘Otezla’]の使用に伴う有害反応疑い報告

['Otezla']は2015年1月に上市されたため、より厳格な報告要件に従うべき医薬品リスト^Aに記載されている。すなわち、医師はこの医薬品の使用に伴う有害反応疑い症例をすべて報告する義務がある。有害反応疑い症例の報告は、デンマーク医薬品局(Danish Medicines Agency:DKMA)のウェブサイト^Bで行うこと。

◇Apremilast[‘Otezla’]の適応症

['Otezla']は、2015年1月15日に、以下の適応により欧州で承認を受けている。

- ・ ['Otezla']単独、または疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)^Cとの併用で、それまでのDMARD治療が十分奏効しなかったか不寛容であった活動性の乾癬性関節炎(PsA)^Dの成人患者の治療。
- ・ Cyclosporine, methotrexate, あるいはpsoralen+長波長紫外線(PUVA)^Eなど、他の全身療法が奏効しなかったか、禁忌または不寛容である中等度～重度の慢性尋常性乾癬の成人患者の治療。

医療従事者向け通知(DHPC)^Fが関係する医師に送付された。

参考情報

※英MHRAからも、2017年1月19日付のDrug Safety Updatesで、同様の通知が発行されている。

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/584584/pdf_Jan.pdf

薬剤情報

◎Apremilast[アプレミラスト, PDE4阻害薬, 乾癬治療薬]国内:薬価収載(2017/2/15)

海外:発売済

^A List of human medicines with stricter requirements for doctors, dentists and midwives to report side effects. デンマークで2014年4月9日に制定されたDanish executive order no. 381(デンマーク行政命令第381号)の規定による。<http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/sideeffects/side-effects-from-medicines/medicines-with-stricter-reporting-requirements>

^B <http://www.meldenbivirkning.dk/>

^C Disease Modifying Antirheumatic Drug

^D psoriatic arthritis

^E psoralen and ultraviolet-A light

^F Direct Healthcare Professional Communication

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子