



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.09 (2017/05/01)

目 次

各国規制機関情報

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

- FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報—2016年10～12月期報告2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2017年2月6～9日のPRAC会議での採択分4

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol.38 No.1
 - 薬剤誘発性ループス7

「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。

<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

Vol.15 (2017) No.09 (05/01) R01

【 米FDA 】

●FAERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報—2016年10～12月期報告

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): October - December 2016 Report

Surveillance

通知日:2017/03/31

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/UCM082196>

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm549834.htm>

表は、FDA有害事象報告システム (FAERS)^Aデータベースを用いて、2016年10～12月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報の一覧表である。

FDAは、一覧表に掲載された医薬品に当該リスクがあると結論したのではなく、安全性検討事項 (potential safety issue)として特定したのであり、医薬品とリスクとの間に因果関係を特定したわけではない。

詳細な評価により医薬品とリスクとの間に関連があるとFDAが判断した場合、製品表示改訂の要求、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)作成の要求、リスクの特性を明らかにするための追加データ収集の要求など、さまざまな措置を取ることがある。

FDAが安全性検討事項を評価している間、FDAは、これらの医薬品を処方しないよう医療従事者に推奨しているわけではなく、また患者に使用を中止するよう推奨しているわけではない。これらの医薬品の使用に関して質問のある患者は、担当の医療従事者に相談すること。

FDAは、各安全性検討事項の評価の完了後、必要に応じて、新たな通知を行う。

表:FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報

販売名(一般名) または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報(2017年3月31日時点)
Contrave (naltrexone HCl/ bupropion HCl) 徐放錠	意識消失	FDAは規制措置が必要か否か評価中。

^A FDA Adverse Event Reporting System

<ul style="list-style-type: none"> • Coumadin (warfarin sodium) 錠剤, 経口用 • Eliquis (apixaban) 錠剤, 経口用 • Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) カプセル, 経口用 • Savaysa (edoxaban tosylate) 錠剤, 経口用 • Xarelto (rivaroxaban) 錠剤, 経口用 	<p>月経過多</p>	<p>FDAは、入手情報にもとづき、現時点で措置は不要と決定。</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Depo-Medrol (methylprednisolone acetate) 懸濁注射液, USP。新生児には使用不可。ベンジルアルコール含有。静注用。 • Depo-Provera (medroxyprogesterone acetate), 懸濁注射液, USP • Depo-Provera CI (medroxyprogesterone acetate), 懸濁注射液, 筋注用。 	<p>投薬関連過誤</p>	<p>Depo-Medrol製品とDepo-Provera製品を区別しやすくするため、外箱および容器の製品表示が改訂された。</p> <p>Depo-Provera labeling (Depo-Proveraの製品表示サイト)</p>
<p>Diabeta (glyburide) 錠剤, USP</p>	<p>皮膚反応</p>	<p>Diabetaの製品表示の「副作用」の項が改訂され、水泡性皮膚反応、多形紅斑、および剥脱性皮膚炎について記載された。</p> <p>Diabeta labeling (Diabetaの製品表示サイト)</p>
<p>Imbruvica (ibrutinib) カプセル, 経口用</p>	<p>ニューモシスチス・イロベチ肺炎 (PJP)^B</p>	<p>Imbruvicaの製品表示の「警告および使用上の注意」の項が改訂され、PJPについて記載された。</p> <p>Imbruvica labeling (Imbruvicaの製品表示サイト)</p>
<p>Nitropress (sodium nitroprusside) 注射液</p>	<p>一酸化炭素ヘモグロビン血症</p>	<p>FDAは規制措置が必要か否か評価中。</p>
<p>Northera (droxidopa) カプセル, 経口用</p>	<p>脳血管発作</p>	<p>Northeraの製品表示の「警告および使用上の注意」の項が改訂され、脳卒中に関する情報が記載された。</p> <p>Northeraの製品表示の「副作用」の項が改訂され、脳血管発作について記載された。</p> <p>Northera labeling (Northeraの製品表示サイト)</p> <p>FDAはさらに規制措置が必要か否か評価中。</p>

^B pneumocystis jirovecii pneumonia

Nucala (mepolizumab) 注射液, 皮下注用	アナフィラキシー	Nucalaの製品表示の「警告および使用上の注意」の項が改訂され, アナフィラキシーについて記載された。 Nucala labeling (Nucalaの製品表示サイト)
Opsumit (macitentan) 錠剤, 経口用	水分過負荷	Opsumitの製品表示の「警告および使用上の注意」の項が改訂され, 体液貯留に関する情報が記載された。 Opsumit labeling (Opsumitの製品表示サイト)
Otezla (apremilast) 錠剤, 経口用	下痢, 悪心, 嘔吐	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Tanzeum (albiglutide) 注射液, 皮下注用	Tanzeumペン型注入器の使用法の過誤	FDAは規制措置が必要か否か評価中。

Vol.15 (2017) No.09 (05/01) R02

【 EU EMA 】

•シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 2 月 6～9 日の PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 6-9 February 2017

Signal management

通知日: 2017/02/23

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/02/WC500221789.pdf

(Web掲載日: 2017/03/06)

(抜粋)

本記事は, 2017年2月6～9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。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。

^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

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、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(2017年2月20～23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。

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
fluconazol	自然流産および死産	PRACは、妊娠中のfluconazole使用のリスクに関するレジストリベースのコホート研究 ^F の検討・評価、臨床試験データ、市販後データ、および論文からの累積的レビュー、ならびにfluconazoleの先発品のMAHからの製品表示改訂案など、入手したエビデンスを検討した結果、fluconazole含有医薬品のMAHに対し、製品表示を改訂するよう勧告(妊娠第1三半期でのfluconazoleの使用により自然流産のリスクが高まることが観察研究で示されたことを記載)。なお、有効な避妊法を要求する記載を追加するかについては、根拠が不十分であるとPRACは判断した。 変更の申請を2カ月以内に提出。 FluconazoleのMAHに対し、リスク管理計画(RMP) ^G 改訂も提出するよう勧告。 今回のPRACの勧告はfluconazoleの全製剤に適用される。
nivolumab	類天疱瘡	EudraVigilanceおよび文献からのエビデンスを検討し、また、別の抗ヒトPD-1抗体であるpembrolizumab [‘Keytruda’]の製品表示に既に類天疱瘡の記載があることを考慮した結果、nivolumab[‘Opdivo’]のMAHに対し、製品表示を改訂するよう勧告(類天疱瘡に関する記載を追加)。変更の申請を2カ月以内に提出。

^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。ワクチン、医療機器は除外した。(訳注)

^F “Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth”, Mølgaard-Nielsen D et al, *JAMA* 2016; 315(1); 58-67

^G Risk Management Plan

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への措置
dabigatran	dabigatran と simvastatin または lovastatin との相互作用による大出血	補足情報を 2017 年 4 月 6 日までに提出するよう勧告。
darbepoetin alfa; epoetin alfa; epoetin beta; epoetin theta; epoetin zeta; methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) ^H および中毒性表皮壊死症 (TEN) ^I などの重度皮膚有害反応 (SCAR) ^J	補足情報を 2017 年 4 月 6 日までに提出するよう勧告。
exenatide	注射器の不正確な使用による高血糖, 低血糖などの (重篤な) 有害反応	補足情報を 2017 年 4 月 6 日までに提出するよう勧告。
ipilimumab	類天疱瘡	次回の PSUR ^K で評価するよう勧告 (2017 年 6 月 2 日までに提出)。
selexipag	肺動脈性肺高血圧症 (PAH) ^L 患者での死亡例	補足情報を 2017 年 3 月 3 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への措置
dexlansoprazole; lansoprazole	幼若ラット毒性試験での予期せぬ病理組織学的所見	通常 of ファーマコビジランスで対応。

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 Stevens-Johnson syndrome

^I toxic epidermal necrolysis

^J severe cutaneous adverse reaction

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

^L pulmonary arterial hypertension

Vol.15 (2017) No.09 (05/01) R03

【NZ MEDSAFE】

●薬剤誘発性ループス

Drug-induced Lupus

Prescriber Update Vol.38 No.1

通知日:2017/03/02

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2017/DrugInducedLupus.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%2038\(1\)%20March%202017.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%2038(1)%20March%202017.pdf)

◇重要なメッセージ

- 薬剤誘発性ループスは頻度のまれな、軽度～やや重度のループス様症候群である。
- 患者は一般に、発熱、倦怠感、体重減少、関節痛、筋肉痛など、ループス様症状を呈する。
- 原因薬の使用開始から薬剤誘発性ループスの最初の症状が発現するまでの期間は、1カ月～10年以上と幅がある。



有害反応モニタリングセンター (CARM) ^Aに先頃、mesalazineを使用している患者で薬剤誘発性ループス (DIL) ^Bの可能性の高い症例が報告された¹⁾。同症例では抗ヒストン抗体が検出された¹⁾。この患者はmesalazineの用量を漸減しながら中止した結果、症状が改善した¹⁾。

◇薬剤誘発性ループスについて

DILは頻度のまれな、軽度～やや重度のループス様症候群である²⁾。特定の医薬品に継続的に曝露されることで発現し、原因薬の使用中止後に解消する²⁾。

DILの発現には、薬剤による免疫寛容の破綻が関わっていると考えられているが、発症機序は十分解明されていない³⁾。

DILは、基礎疾患としての全身性エリテマトーデス (SLE) ^Cあるいは寛解期にあるSLEが薬剤の誘発により再燃した症状とは異なる、別個の診断である。しかしながら、DILとの関連が示されている医薬品を使用している患者では、特発性SLEとDILとの区別が困難な場合がある。

◇薬剤誘発性ループス (DIL) と全身性エリテマトーデス (SLE) との違いについて

DILの患者は通常、最初に、軽度または少数のループス様症状が発現する。これらの症状は、発熱、倦怠感、体重減少、関節炎、関節痛、筋肉痛などである³⁾。一般に、被疑薬を長期に継続するほど症状は悪化する³⁾。SLEでよくみられる頬部皮疹、円板状皮疹、光線過敏症、口腔内潰瘍、

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

^B drug-induced lupus

^C systemic lupus erythematosus

脱毛、腎障害、神経障害などの症状は、DILではあまり発現しない³⁾。

薬剤の使用開始からDILの最初の症状が発現するまでの期間は、1カ月～10年以上と幅がある²⁾。

抗ヒストン抗体など、特定のタイプの抗核抗体がDILの確定診断に役立つことがある³⁾。これらの自己抗体はSLEでもよくみられるが、SLEの患者では通常、抗dsDNA抗体^{D)}など、それ以外の自己抗体も検出される³⁾。したがって、臨床的根拠からはSLEかDILかを明確に鑑別診断できない場合、DILの除外診断のエビデンスとして、抗dsDNA抗体陽性であるかを検討すべきである³⁾。

◇薬剤誘発性ループスとの関連が示されている医薬品

DILとの関連が示されている医薬品は、リスクが高い、中等度、低い、非常に低いものに分類される³⁾。58品目もの医薬品が自己免疫、およびループス様症状(頻度は低い)を誘発することが報告されている³⁾。DILとの関連が報告されている医薬品の例を表1にまとめた。

SLE患者では、DILとの関連が示されている医薬品を避けるべきである³⁾。

表1: DILとの関連が報告されている医薬品の例(網羅的なリストではない)^{2,3)}

医薬品	リスク
Procainamide*	高い
Hydralazine	高い
Quinidine*	中等度
Isoniazid	低い
Minocycline	低い
Methyldopa	低い
Chlorpromazine	低い
TNF- α 阻害薬(adalimumabなど)	低い/非常に低い
Mesalazine	非常に低い

*ニュージーランドでは現在販売されていない。

◇薬剤誘発性ループスの管理方法

被疑薬の使用を中止すべきである²⁾。一般に、医薬品の使用中止後1～2週間以内に症状は改善する³⁾。自己抗体は最終的に正常化するが、消失に1～2年もかかることがある³⁾。

通常、特別な治療は必要としない。しかしながら、タンポナーデを伴う心膜炎、消耗性の多発性関節炎、糸球体腎炎など、重度の症状が発現した場合は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)^{E)}や経口副腎皮質ステロイド薬(prednisoneなど)が有用な場合がある³⁾。

^{D)} double stranded DNA antibody (抗二本鎖 DNA 抗体)

^{E)} non-steroidal anti-inflammatory drug

◇ニュージーランドでの症例

DILの副作用との関連でCARMへの報告が最も多かった医薬品はprocainamideである。しかしながら、procainamideは現在では販売中止となっており、procainamideに関して受けた最後の報告は1978年であった。報告のあったその他の医薬品は、adalimumab (13例)、infliximab (5例)、mesalazineおよびmethyldopa (各3例)であった。

文献および関連資料

- 1) CARM case ID 115326. URL: www.medsafe.govt.nz/Projects/B1/adrsearch.asp
- 2) DermNet New Zealand. 2016. *Drug-induced lupus erythematosus*.
URL: www.dermnetnz.org/topics/drug-induced-lupus-erythematosus/ (accessed 13 July 2016).
- 3) Rubin RL. 2015. Drug-induced lupus. *Expert Opinion on Drug Safety* 14(3): 361-78.

薬剤情報

- ◎Procainamide [プロカインアミド塩酸塩 (JP), Procainamide Hydrochloride, Na⁺チャンネル遮断薬, 不整脈治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Hydralazine [ヒドララジン塩酸塩 (JP), Hydralazine Hydrochloride, 高血圧治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Quinidine [キニジン硫酸塩水和物 (JP), Quinidine Sulfate Hydrate, Na⁺チャンネル遮断薬, 不整脈治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
※QuinidineはINN表記ではなくBANによる表記
- ◎Isoniazid [イソニアジド (JP), 結核化学療法薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Minocycline [ミノサイクリン塩酸塩, Minocycline Hydrochloride (JP), テトラサイクリン系抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Methyldopa [メチルドパ水和物, Methyldopa Hydrate (JP), 高血圧治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Chlorpromazine [クロルプロマジン, フェノチアジン系抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Adalimumab [アダリムマブ (遺伝子組換え), Adalimumab (Genetical Recombination), 抗ヒトTNF α モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Mesalazine [メサラジン, 潰瘍性大腸炎治療薬] 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