



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.16(2017/08/10)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 抗菌薬適正使用徹底のため vancomycin の処方情報改訂を EMA が勧告.....2
- シグナルに関するPRACの勧告—2017年5月2～5日のPRAC会議での採択分.....4

【シンガポール HSA (Health Sciences Authority)】

- Adverse Drug Reaction News Bulletin May 2017 Vol.19 No.1
 - 2016年の医薬品有害事象報告解析.....7

「NIHS 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.15(2017) No.16(08/10) R01

【 EU EMA 】

●抗菌薬適正使用徹底のため vancomycin の処方情報改訂を EMA が勧告

EMA recommends changes to prescribing information for vancomycin antibiotics

Referral

通知日:2017/05/19

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/05/WC500228066.pdf

(抜粋)

◇処方情報改訂の目的

EMAは抗菌薬vancomycinの処方情報改訂を勧告した。これは、薬剤耐性菌対策として、グラム陽性菌による重篤な感染症の治療におけるvancomycinの適正使用を徹底させるためである。

◇Vancomycinに関するレビュー^A

Vancomycinは1950年代から用いられており、今日に至るまで、重篤な感染症に対する重要な治療選択肢となっている。EMAのヒト用医薬品委員会(CHMP)^Bは、耐性菌対策として^C旧世代の抗菌薬の製品情報を改訂する取り組みの一環で、vancomycinの点滴静注・注射用製剤と経口用製剤に関するデータをレビューした。

CHMPは、点滴静注用vancomycinは、MRSA^Dを含む特定の細菌による重篤な感染症の治療に、あらゆる年齢の患者で引き続き使用可能であると結論した。またvancomycinは、手術患者での細菌性心内膜炎の予防や、腹膜透析を受けている患者での感染症の治療にも使用可能であったとした。経口での使用は、クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)^Eの治療用に限定すべきであったとした。

ブドウ球菌腸炎の治療、および免疫力の低下した患者での消化管内殺菌のための使用については、入手データからは十分な裏付けがないため、今後これらの適応にはvancomycinを使用すべきではないとCHMPは結論した。

さらにCHMPは、さまざまな適応や患者集団でのvancomycinの推奨用量についても検討し、点滴静注用vancomycinの開始用量は、患者の年齢と体重によって計算すべきであると結論した。従来の推奨用量ではvancomycinが至適血中濃度に達せず、薬効がしばしば不十分であったことを

^A 本レビューは、指令 2001/83/EC 第 31 条にもとづき、スペインの医薬品庁(AEMPS)の要請により2016年4月1日に開始された。

^B Committee for Medicinal Products for Human Use

^C EMAの耐性菌対策については下記サイトを参照：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000439.jsp&mid=W00b01ac0580a7815d

^D methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)

^E *Clostridium difficile* infection

示すデータを根拠として、推奨用量の改訂が行われた。

CHMPの見解は今後欧州委員会 (EC) に提出され、ECは追って、EU全体で効力を持つ最終的決定を行う予定である。

◇医療従事者向け情報

EMAの勧告は、vancomycinに関して入手した薬理的・臨床的データのレビューにもとづいている。Vancomycinの製品情報改訂には以下の内容が反映される。

◇Vancomycin点滴静注用製剤

- Vancomycin点滴静注用製剤は、合併症を伴う軟部組織感染、骨および関節感染、市中感染性肺炎および院内肺炎(人工呼吸器関連肺炎を含む)、感染性心内膜炎、急性細菌性髄膜炎、およびこれらの感染症に伴う菌血症の治療において、あらゆる年齢の患者で使用可能である。細菌性心内膜炎の発症リスクのある患者での術前の予防的投与、および腹膜透析関連腹膜炎の治療にも用いることができる。
- Vancomycin注射用製剤の推奨開始用量は、患者の年齢と体重にもとづいて決定すべきである。入手データから、従来の推奨1日用量では、多くの場合、vancomycinの至適血中濃度に達していなかったことが示されている。
- 開始後の用量調節は、目標とする治療濃度に達するよう、血中濃度にもとづいて行うべきである。
- Vancomycinの注射用製剤で、クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)の治療用として経口使用が認可されているものは、あらゆる年齢の患者で経口投与が可能である。
- 腹腔内投与用として承認されたvancomycinの非経口製剤は、あらゆる年齢の患者で、腹膜透析関連腹膜炎の治療に用いることができる。

◇Vancomycinカプセル剤

- ブドウ球菌腸炎の治療、および免疫力の低下した患者での消化管内殺菌のための経口用vancomycinの使用は、入手データから十分な根拠が示されていない。したがって、経口用vancomycinはこれらの適応に今後使用すべきではない。
- Vancomycinカプセル剤は、CDIの治療に、12歳以上の患者で用いることができる。12歳未満の小児では、年齢に応じた剤型を推奨する。
- 最大用量は1日あたり2 gを上限とすべきである。
- 炎症性腸疾患の患者では、経口投与後に、vancomycinの血中濃度を慎重にモニターすべきである。

◆関連するNIHS 医薬品安全性情報

【WHO】Vol.15 No.10(2017/05/18) (新規抗菌薬を緊急に必要とする薬剤耐性菌のリストをWHO

が公表),【EU EMA】Vol.11 No.26(2013/12/19)(欧州抗生物質啓発デー),【米CDC】Vol.11 No.23(2013/11/07)(米国における抗生物質耐性の脅威),ほか

薬剤情報

◎Vancomycin[バンコマイシン塩酸塩, Vancomycin Hydrochloride (JP), グリコペプチド系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済

Vol.15(2017) No.16(08/10)R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2017年5月2～5日のPRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the 2-5 May 2017 PRAC meeting

Signal management

通知日:2017/05/18

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/05/WC500227846.pdf

(Web掲載日:2017/05/29)

(抜粋)

本記事は、2017年5月2～5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により採択された勧告が補足情報提出であった場合、MAH^Bが直接その勧告に対応する。採択された勧告が規制措置(製品情報改訂など)であった場合、中央承認薬ではPRACの勧告内容がCHMP^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^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が取るが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析を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5月15～18日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHは製品情報改訂のための変更(variation)を提出し、それを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。

^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(医薬品委員会)

^D Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

表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 への勧告内容
Brentuximab vedotin	サイトメガロウイルス (CMV) ^F の再活性化	EudraVigilance, 臨床試験, および文献から得られたエビデンス, ならびに brentuximab vedotinと感染症との既知の関連を考慮した結果, brentuximab vedotin含有医薬品のMAHに対し, 製品情報を改訂するよう勧告(「警告および使用上の注意」の項の「重篤感染・日和見感染」に, サイトメガロウイルスの新規感染または再活性化のリスクに関する情報を追加)。変更 (variation)を2か月以内に提出。
Insulin(プレフィルドペンおよびカートリッジ): insulin aspart; insulin bovine; insulin degludec; insulin degludec/insulin aspart; insulin degludec/liraglutide; insulin detemir; insulin glargine; insulin glulisine; insulin human (rDNA); insulin human/ insulin isophane; insulin lispro; insulin porcine	プレフィルドペンおよびカートリッジの誤操作により糖尿病コントロールが不十分となるリスクが高まる可能性がある。	Insulinの高力価製品および配合剤に関するリスク最小化策 (EMA/686009/2014, 23 October 2015) など, 入手したエビデンスを検討した結果, 製品表示の文言がリスク最小化策に従っていない製品について, 販売承認事項の変更が必要であるとPRACが判断。 特に対象となる5製品 (Appendix A ^G を参照)のMAHは, シリンジを用いるペン型製品の誤操作に関する文言を修正し, 60日以内に変更を提出。 表2も参照。

表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 への勧告内容
Acetazolamide	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) ^H	補足情報を 2017 年 7 月 26 日までに提出。

^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。(訳注)^F Cytomegalovirus^G Appendix A (5 製品) および B (21 製品) は本記事の原文サイトを参照 (訳注):http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/05/WC50022_7846.pdf^H acute generalised exanthematous pustulosis

Amoxicillin	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS 症候群) ^I	補足情報を 2017 年 6 月 1 日までに提出。
Azithromycin; clarithromycin; erythromycin; roxithromycin	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) ^H	補足情報を 2017 年 7 月 26 日までに提出。
Cladribine	進行性多巣性白質脳症 (PML) ^J	補足情報を 2017 年 7 月 26 日までに提出。
Insulin(プレフィルドペンおよびカートリッジ): 対象となる製品リストは Appendix B ^G を参照。	プレフィルドペンおよびカートリッジの誤操作により糖尿病コントロールが不十分となるリスクが高まる可能性がある。	補足情報を 2017 年 7 月 26 日までに提出。(表 1 も参照)

表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	MAHBへの勧告内容
Pirfenidone	大腸炎	PSUR ^K 内でモニタリング

関連情報

- シグナルに関するPRACの勧告への対応について、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

^I drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

^J progressive multifocal leukoencephalopathy

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

Vol.15(2017) No.16(08/10) R03

【 シンガポールHSA 】

●2016年の医薬品有害事象報告解析

ANALYSIS OF ADVERSE EVENT (AE) REPORTS FOR YEAR 2016

Adverse Drug Reaction News 2017 May (Volume 19 Number 1)

通知日:2017/05/05

http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Safety_Alerts_Product_Recalls_Enforcement/Adverse_Drug_Reaction_News/2017/ADR_News_May2017_Vol19_No1.pdf

シンガポール保健科学庁(HAS)^AのAdverse Drug Reaction News 2017年5月号から、2016年の医薬品有害事象報告に関する記事を紹介する。ワクチンおよび補完医療製品に関する項は省いた。【安全情報部】



(抜粋)

本レビューは、2016年にHSAに報告された、健康関連製品〔西洋薬^B、ワクチン、補完医療製品(CHP)^C〕の使用に伴う有害事象(AE)を解析したものである。

◇2016年報告解析

(a) 報告件数

HSAは2016年に、健康関連製品との関連が疑われるシンガポール国内での有効なAE報告(valid AE report)^Dを21,637件レビューした(前年に比べ4.9%の増加)。過去10年間に全国AEデータベースに掲載された年別(報告受理日にもとづく)の報告件数を図1に示す。

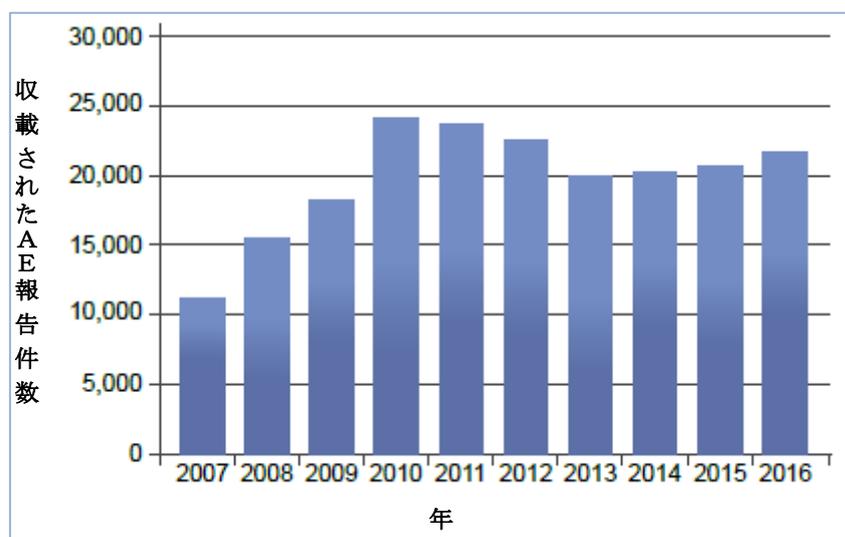
^A Health Sciences Authority

^B western drugs

^C complementary health products

^D 被疑薬の名称やAEの症状などの重要な詳細情報が記載されていない報告は、因果関係について評価できないため無効とみなされ、全国AEデータベースに掲載されなかった。

図1: 2007～2016年にAEデータベースに収載された報告件数



(b) 報告ソースおよび報告の種類

過去数年間と同じく、2016年の報告の大多数は医薬品に関連していた(96.6%)。残りの報告は、ワクチン(1.6%)、生物製剤(1.1%)、補完医療製品(CHP)^C(0.7%)であった。CHPには、漢方薬(CPM)^E(0.7%)、健康補助食品、民間伝承薬^F、化粧品などが含まれる。報告の多くは公立の病院/医療機関(57.3%)、およびポリクリニック^G(39.6%)からであり、残りは民間の病院/クリニック、小売薬局(1.2%)、および製薬会社(1.9%)からであった。報告件数で最も多かったのは医師(83.2%)からであり、次いで薬剤師(12.2%)であった。残りは歯科医、看護師、治験コーディネーター、製薬会社(4.6%)であった。

(c) 人口統計学的データ

AE報告では、中国系の患者が最も多くを占め(59.0%)、次いでマレー系(11.0%)、インド系(7.5%)であった。女性(57.0%)の方が男性より報告が多かった。報告が最も多かった患者の年齢層は50～59歳(15.6%)で、次いで60～69歳(14.8%)であった。

(d) 被疑薬

AEの被疑薬として最も報告件数が多かったトップ20の医薬品が属する薬剤クラスは、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)^H(21.1%)、抗菌薬(20.1%)、鎮痛薬・解熱薬(9.0%)、心臓治療薬^I(8.5%)、および造影剤(1.7%)であった(図2)。これらが、全報告件数の半数以上を占めていた。最も報告件数の多かったのは、発疹、血管浮腫、顔面浮腫などのアレルギー反応に関わるAEであった。

^E Chinese Proprietary Medicine

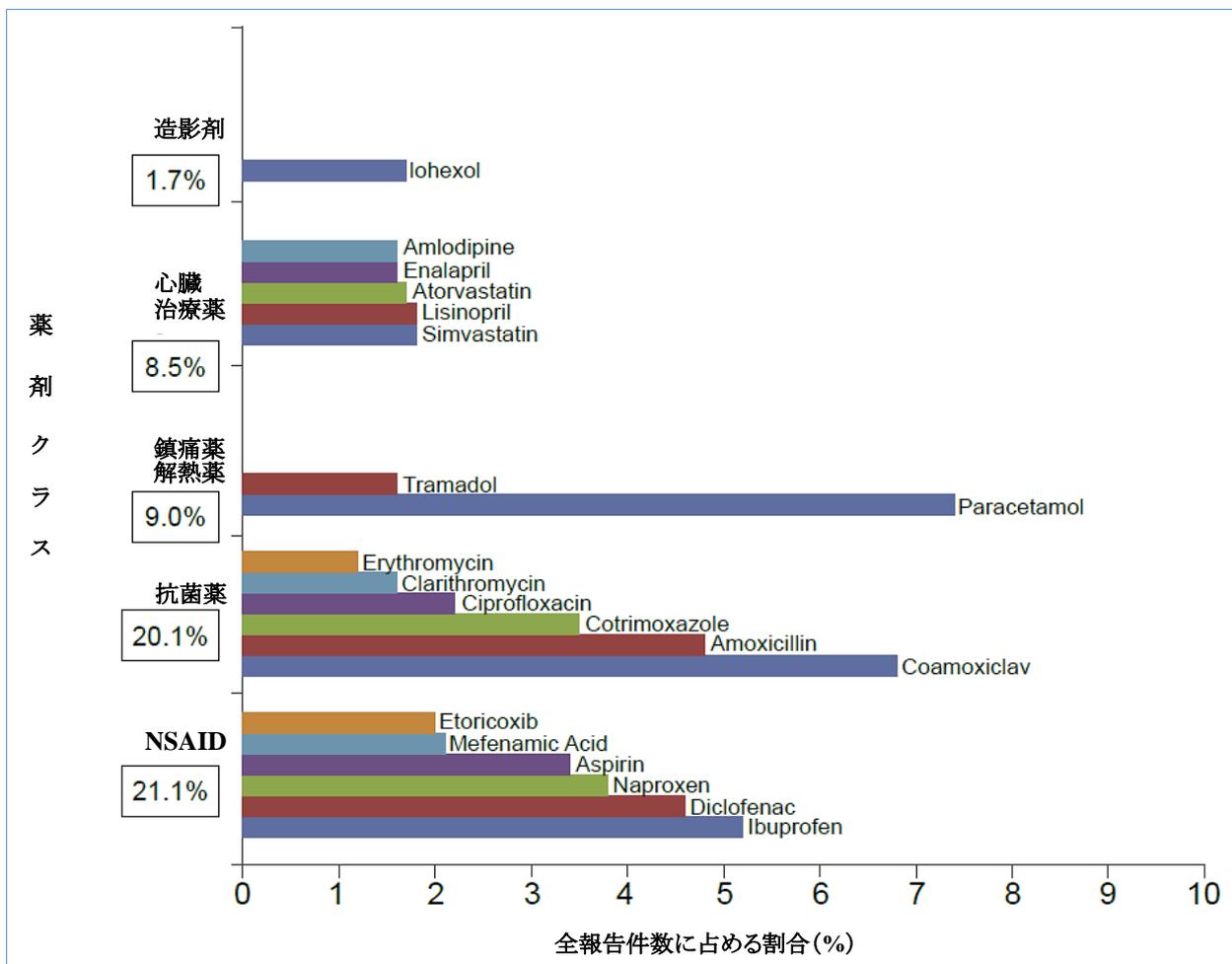
^F traditional medicines

^G 政府系のクリニック。外来診療、予防接種、健康診断、診断・調剤業務など行う。(訳注)

^H nonsteroidal anti-inflammatory agent

^I cardiac therapy agents

図2:AEの被疑薬トップ20(有効成分別)



(e) 有害事象

最も報告件数が多かった器官別大分類(SOC)^Jは皮膚に関わる障害であり、次いで全身性障害、および呼吸器系の障害であった(表1)。この傾向は過去5年間一貫している。

^J System Organ Class. SOCはWHO-ART(WHOの有害反应用語)にもとづく。

注) 1件のAE報告には2つ以上のAE用語が記載されている場合がある。

表1: 報告件数が多かったAEのSOCトップ10

順位	器官別大分類(SOC)	報告件数	全報告件数に占める割合(%)
1	皮膚および皮下組織の障害(血管浮腫, 発疹, 蕁麻疹など)	11,949	48.6
2	一般・全身障害(アナフィラキシー反応, 発熱, 浮腫, 疼痛など)	4,399	17.9
3	呼吸器系障害(咳嗽, 息切れ, 喘鳴など)	1,473	6.0
4	中枢・末梢神経系障害(痙攣, めまい感, 頭痛, 眼球回転発作など)	1,292	5.3
5	胃腸系障害(腹痛, 下痢, 嘔吐など)	1,289	5.2
6	尿路系障害(腎機能異常, 間質性腎炎, 尿閉など)	826	3.4
7	血管障害(潮紅, 脳卒中, 血管炎など)	412	1.7
8	筋骨格系障害(関節痛, 筋肉痛, 横紋筋融解症など)	377	1.5
9	心拍・心調律障害(徐脈, 胸痛, 動悸など)	321	1.3
10	精神障害(激越, 錯乱, 幻覚など)	220	0.9

(f) 注目すべき重篤AE

皮膚, 全身, 腎・肝の重篤な有害反応を引き起こす疑いのある医薬品を表2に示す。

表2: 重篤AEとの関連が疑われた医薬品(有効成分)

症状	WHO基本語(PT) ^K	被疑薬(2016年) (括弧内の数字はその成分と重篤AEとの関連が疑われた件数を示す) [#]	被疑薬トップ10(2011~2015年) (括弧内の数字はその成分と重篤AEとの関連が疑われた累積件数を示す) [^]
皮膚障害	スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS) ^L , 中毒性表皮壊死症(TEN) ^M , SJS/TEN	Cotrimoxazole (7), Allopurinol (4), Omeprazole (4), Pembrolizumab (3), Carbamazepine (2), Diclofenac (2), Etoricoxib (2)	Carbamazepine (35), Omeprazole (27), Allopurinol (25), Coamoxiclav (25), Cotrimoxazole (23), Phenytoin (22), Lamotrigine (16), Amoxicillin (15), Ceftriaxone (15), Etoricoxib (15)

^K Preferred term^L Stevens Johnson Syndrome^M Toxic Epidermal Necrolysis

全身性の障害	アナフィラキシー反応, アナフィラキシー	Diclofenac (17), Paracetamol (12), Ibuprofen (10), Ceftriaxone (8), Naproxen (8), Aspirin (7), Coamoxiclav (7), Amoxicillin (4), Benzylpenicillin/ Penicillin G (4), Cefazolin (4), Atracurium (3), Etoricoxib (3), Fentanyl (3), Omeprazole (3)	Diclofenac (64), Ibuprofen (52), Paracetamol (42), Aspirin (37), Coamoxiclav (35), Naproxen (34), Ceftriaxone (31), Amoxicillin (27), Ciprofloxacin (23), Iohexol (18)
腎障害	急性腎不全, 間質性腎炎, 腎機能障害	Cotrimoxazole (4), Omeprazole (4), Ciprofloxacin (3), Coamoxiclav (3), Naproxen (3), Lisinopril (2)	Ciprofloxacin (14), Diclofenac (11), Enalapril (7), Cotrimoxazole (6), Losartan (5), Omeprazole (5), Coamoxiclav (4), Mefenamic Acid (4), Vancomycin (4), Metformin (3), Sitagliptin (3), Sulfadiazine (3)
肝障害	肝不全, 肝炎, 胆汁うっ滞性肝炎, 肝毒性, 黄疸	Coamoxiclav (3), Efavirenz (2), Regorafenib (2)	Cotrimoxazole (8), Coamoxiclav (5), Carbimazole (5), Amiodarone (4), Regorafenib (4), Ketoconazole (4), Simvastatin (4), Allopurinol (3), Azathioprine (3), Fenofibrate (3), Gabapentin (3), Piperacillin-Tazobactam (3)

ここでは重篤AEとの関連が2件以上みられた有効成分のみを記載した。1件の重篤AE報告に複数の有効成分が関わっている場合がある。

^ AEの発現日にもとづく。

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子