



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.18 (2017/09/07)

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—2017年1～3月期報告.....2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 医薬品の安全性モニタリングおよび referral 手続き—EMA 年次報告書 2016 より5

「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.18 (09/07) 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—2017年1～3月期報告

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2017

Surveillance

通知日:2017/06/30

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.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、2017年1～3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い。すなわち、安全性検討事項(potential safety issue)として特定したのであって、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(リスク評価・軽減対策)^B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疑問のある患者は、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。

^A FDA Adverse Event Reporting System

FAERS についての詳細(準拠している法令、データの収集・処理方法など)は下記サイトを参照:

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

^B Risk Evaluation and Mitigation Strategy

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6月30日時点) |
|--|--------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Alli (orlistat) カプセル剤 Xenical (orlistat) カプセル剤, 経口用 | Orlistatと精神神経系有害事象 | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |
| <ul style="list-style-type: none"> Cubicin (daptomycin注射剤) 静注用 Cubicin RF (daptomycin注射剤) 静注用 | 投薬関連過誤 | 容器とカートンそれぞれの製品表示が改訂された。さらに、これらの2剤を区別しやすいよう、製品表示の「用法・用量」の項も改訂された。 Cubicin labeling (Cubicinの製品表示サイト) Cubicin RF labeling (Cubicin RFの製品表示サイト) |
| <ul style="list-style-type: none"> Exjade (deferasirox) 経口懸濁用錠 Jadenu (deferasirox) 錠剤, 経口用 | 小児での発熱および脱水 | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |
| ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH) ^c 作動薬 <ul style="list-style-type: none"> Lupron (leuprolide acetate) 注射剤 Lupron Depot PED (leuprolide acetateデポ懸濁液) 注射剤(懸濁用凍結乾燥製剤) Supprelin LA (histrelin acetate) 皮下埋め込み型製剤 Synarel (nafarelin acetate) 点鼻液 | 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感 | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |
| <ul style="list-style-type: none"> Keppra (levetiracetam) 錠剤, 経口用 Keppra (levetiracetam) 徐放錠, 経口用 Keppra (levetiracetam) 経口服液剤 Keppra (levetiracetam) 注射剤, 静注用 | 急性腎障害および急性間質性腎炎 | KeppraおよびKeppra XRの製品表示の「副作用:市販後報告」の項が改訂され、急性腎障害について記載された。 Keppra XR labeling (Keppra XRの製品表示サイト) Keppra labeling (tablets & oral solution) (Keppra錠剤および経口服液剤の製品表示サイト) Keppra labeling (injection) (Keppra注射剤の製品表示サイト) |
| <ul style="list-style-type: none"> Keytruda (pembrolizumab) 注射剤, 静注用 Opdivo (nivolumab) 注射剤, 静注用 Yervoy (ipilimumab) 注射剤, 静注用 | 眼毒性(視力喪失, 網膜剥離など) | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |

^c Gonadotropin-releasing hormone

| | | |
|--|------------------------|--------------------------------|
| Kybella (deoxycholic acid) 注射剤, 皮下注用 | 注射部位感染および注射部位壊死 | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |
| Methimazole錠剤 | Methimazoleによる横紋筋融解症 | FDAは, 入手情報にもとづき, 現時点で措置は不要と決定。 |
| Neulasta Onpro kit (pegfilgrastim) 注射剤, 皮下注用 | 医療機器不具合 | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |
| Ofev (nintedanib) カプセル剤, 経口用 | 肝機能障害 | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |
| Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) 阻害薬 <ul style="list-style-type: none"> • Farxiga (dapagliflozin) 錠剤, 経口用 • Glyxambi (empagliflozin/linagliptin) 錠剤, 経口用 • Invokamet (canagliflozin/metformin hydrochloride) 錠剤, 経口用 • Invokamet XR (canagliflozin/metformin hydrochloride徐放性製剤) 錠剤, 経口用 • Invokana (canagliflozin) 錠剤, 経口用 • Jardiance (empagliflozin) 錠剤, 経口用 • Synjardy (empagliflozin/metformin hydrochloride) 錠剤, 経口用 • Synjardy XR (empagliflozin/metformin hydrochloride徐放性製剤) 錠剤, 経口用 • Xigduo XR (dapagliflozin/metformin hydrochloride徐放性製剤) 錠剤, 経口用 | 腎結石症 | FDAは, 入手情報にもとづき, 現時点で措置は不要と決定。 |
| Stelara (ustekinumab) 注射剤, 皮下注用 | 間質性肺炎 | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tanzeum (albiglutide) 注射剤, 皮下注用 • Trulicity (dulaglutide) 注射剤, 皮下注用 | 重篤な過敏反応 | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |
| Uloric (febuxostat) 錠剤, 経口用 | DRESS ^D 症候群 | FDAは規制措置が必要か否か評価中。 |

^D Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応)

Vol.15 (2017) No.18 (09/07) R02

【 EU EMA 】

●医薬品の安全性モニタリングおよび referral 手続き—EMA 年次報告書 2016 より

Safety monitoring of medicines, Referral procedures (Annual Report 2016)

Annual Report 2016

通知日: 2017/05/10

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500227334

EMAの2016年の年次報告書から、ファーマコビジランスに関する部分(原文p.52~55)を抜粋して紹介する。 【安全情報部】



(抜粋)

◆医薬品の安全性モニタリング

EMAおよびEU加盟各国は、EUにおける医薬品安全性モニタリング(「ファーマコビジランス」)活動の調整役を務めている。EMAおよびEU加盟各国では、医薬品の安全性を常にモニタリングし、医薬品の承認後に安全性プロファイルやベネフィット/リスク・バランスの変化を示す情報を得た場合、何らかの措置を講じる。EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Aは、EUの医薬品安全性を監視する上で中心的役割を担っている。PRACの活動は、医薬品の安全性モニタリングとリスク管理のあらゆる面に及んでいる。

◇EudraVigilanceによる医薬品有害反応のモニタリング

医薬品の安全性モニタリングでのEMAの主要な責務は、欧州のファーマコビジランス活動の調整、医薬品の安全かつ有効な使用に関する情報の提供、EudraVigilanceシステムの運用・管理などである。EMAおよびEU加盟国の医薬品規制機関は、新たなリスクが見出されたのか、既知のリスクに変化があったのか、それらのリスクは医薬品の全体的なベネフィット/リスク・バランスに影響を及ぼすかを判断するため、EudraVigilanceに報告された医薬品有害反応(ADR)^Bデータを継続的にモニタリングするよう、法令により義務付けられている。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B adverse drug reaction

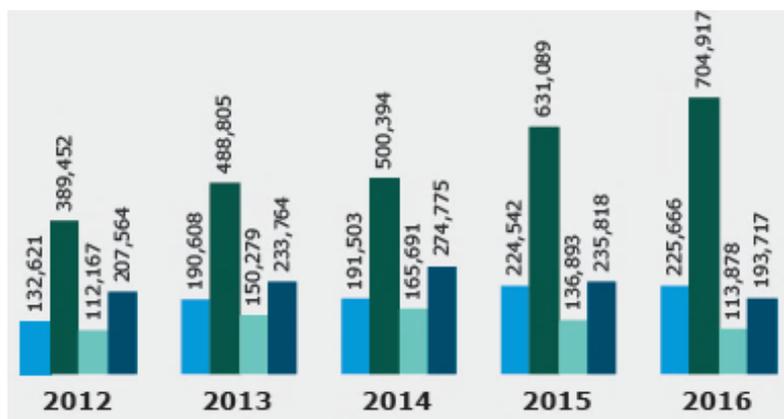


図: EEA (欧州経済地域)内およびEEA外からのADR報告件数 (2012~2016年)

- EEA内でのCAP (中央審査方式で承認された医薬品)^CのADR報告
- EEA外からのCAPのADR報告
- EEA内でのNAP (各国審査方式で承認された医薬品)^DのADR報告
- EEA外からのNAPのADR報告

2016年には120万件以上のADRがEudraVigilanceに報告された。これは前年とほぼ同じであった。

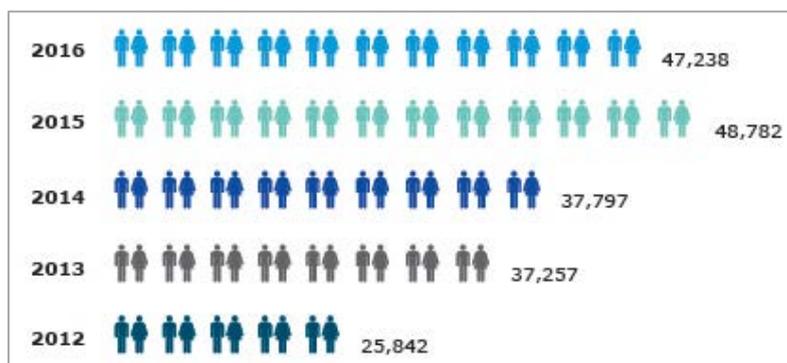


図: 患者からのADR報告件数

2016年のEEA内における患者からの報告件数は、2015年とほぼ同じ高い水準であった (約47,000件)。

^C centrally authorised product

^D nationally authorised product

◇シグナル検出

安全性シグナルとは、今まで知られていなかったかまたは根拠が不十分でさらに調査・研究を必要とする、医薬品との関連が疑われる有害事象に関する情報である。シグナルは、有害反応疑い症例の自発報告、臨床研究、学術文献など、さまざまな情報源から見出される。安全性シグナルの評価は「通常のファーマコビジランス活動^E」として行われ、報告された有害事象と医薬品との間に因果関係があるか否かを判断する。因果関係が確定したか、または因果関係が存在する可能性が高いと判断された場合には、規制措置が必要となることがある。規制措置としては通常、製品情報〔患者向け添付文書(PL)^Fおよび処方者向け製品概要(SmPC)^G〕の改訂が行われる。

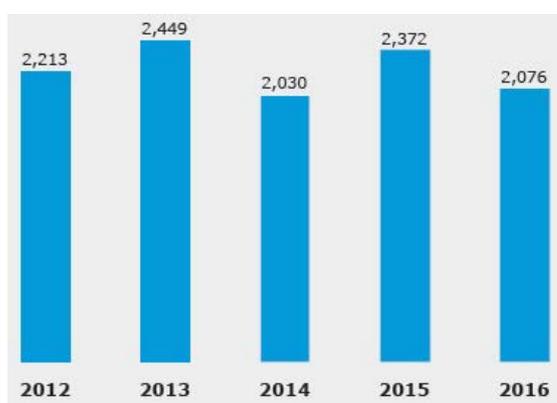


図: 検出されたシグナル件数(2012～2016年)

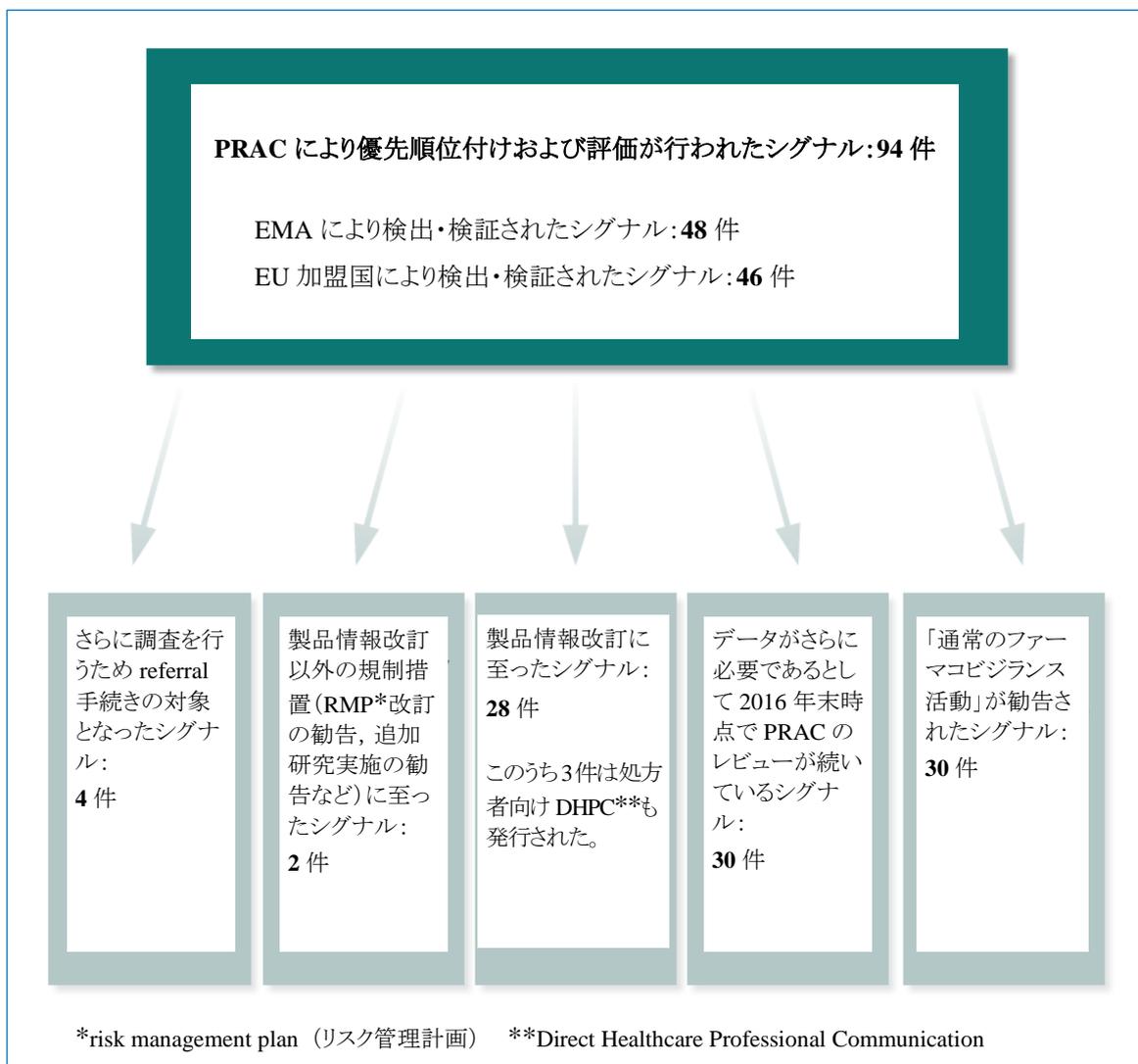
2016年に、EMAは2,076件の潜在的シグナルをレビューしたが、そのうち83%はEudraVigilanceデータベースのモニタリングにより見出されたものである。

^E routine pharmacovigilance activity

^F package leaflet

^G summary of product characteristics

◇シグナル評価の結果



◇定期的安全性最新報告 (PSUR)^H

製造販売承認取得者 (MAH)^I は、医薬品の承認取得後、ベネフィット/リスク・バランスの評価に関する報告書を、予め規定されたスケジュールに従い定期的に規制当局に提出するよう求められている。この報告書は「定期的安全性最新報告」(PSUR)と呼ばれ、医薬品のベネフィットとリスクに関するデータを要約したものであり、当該医薬品を用いて行ったすべての臨床試験のデータが反映されている。EMAは、CAP(中央審査方式で承認された医薬品)および複数の加盟国で承認されている医薬品について、PSURの解析を支援する。PSURが同一有効成分を含有する複数の医

^H periodic safety update report

^I marketing authorisation holder

薬品を評価する場合、これを「定期的安全性最新報告の統一評価手続き」(PSUSA)^Jと呼ぶ。

表:PSURおよびPSUSAの数

| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---------------------------------------|------|------|------|------|
| PSUR stand-alone ^K (CAPのみ) | 430 | 426 | 470 | 511 |
| PSUSA (CAPおよびNAP) | 6 | 45 | 27 | 16 |
| PSUSA (NAPのみ) | 0 | 0 | 136 | 264 |
| 合 計 | 436 | 471 | 633 | 791 |

- 2016年に、PSURおよびPSUSAの評価にもとづき、PRACは791件の勧告を行った(2015年に比べ25%の増加)。25%の増加は、NAP^Dにのみ含有されている有効成分の統一評価(2015年から開始)の件数が加わったためである。これが2016年に完了した全評価の33%以上を占めている。

表:PRACによるPSURおよびPSUSAの評価結果

| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---------|------|------|------|------|
| 現状維持 | 360 | 383 | 500 | 637 |
| 製品情報の改訂 | 76 | 88 | 133 | 154 |
| 販売の一時停止 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 承認取り消し | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合 計 | 436 | 471 | 633 | 791 |

- 5件の評価につき約1件の割合で、製品情報改訂に至っている。
- これ以外に、タイプIIの変更 (type-II variation)に関連して新たに入手した安全性データをEMAが評価したため、200件以上の手続きが製品情報改訂に至った。

^J periodic safety update single assessment

^K 各報告期間に提出される PSUR は、1 つ 1 つが累積データにもとづく独立した文書である〔Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII より〕(訳注)

◇市販後安全性研究(PASS)と市販後有効性研究(PAES)

市販後安全性研究(PASS)^Lは、医薬品の承認後に安全性に関する追加情報を得るため、あるいはリスク管理対策の有効性を評価するために実施される。PASSは承認後に果たすべき義務の1つとしてMAHに課せられることがある。EMAのPRACは、MAHに課せられたPASSの Protokolやその結果を評価する責任を負う。

2016年に、PRACは医薬品の安全性に関する追加情報を得るためMAHに要請したPASSのProtokolを10件評価した。

市販後有効性研究(PAES)^Mは、医薬品の上市後に初めて調査が可能になる、承認適応でのベネフィットに関する多面的なデータを収集するため、製造販売承認後に実施される。

実生活の場で患者が使用している医薬品のベネフィットに関する追加データを収集するため、5品目の医薬品に関する6件のPAESがCHMP^NによりMAHに課せられた。

◇販売中止の届け出

2014年以降、MAHは、患者の安全性に関わる理由からいずれかの加盟国で医薬品の販売を中止した場合、全加盟国の規制機関が同じ措置を取ることができるよう、販売中止について届け出ることが求められている。EMAは、これらの規制措置についてEU全体で調整する責務がある。これらの届け出はEEAの各国の規制機関すべてに伝えられる。販売中止となった製品のリストはEMAのウェブサイトでも公表される。

| 安全性の理由により販売が中止された製品の届け出(件数) | | |
|-----------------------------|-------|-------|
| 2014年 | 2015年 | 2016年 |
| 132 | 160 | 118 |

◆Referral手続き

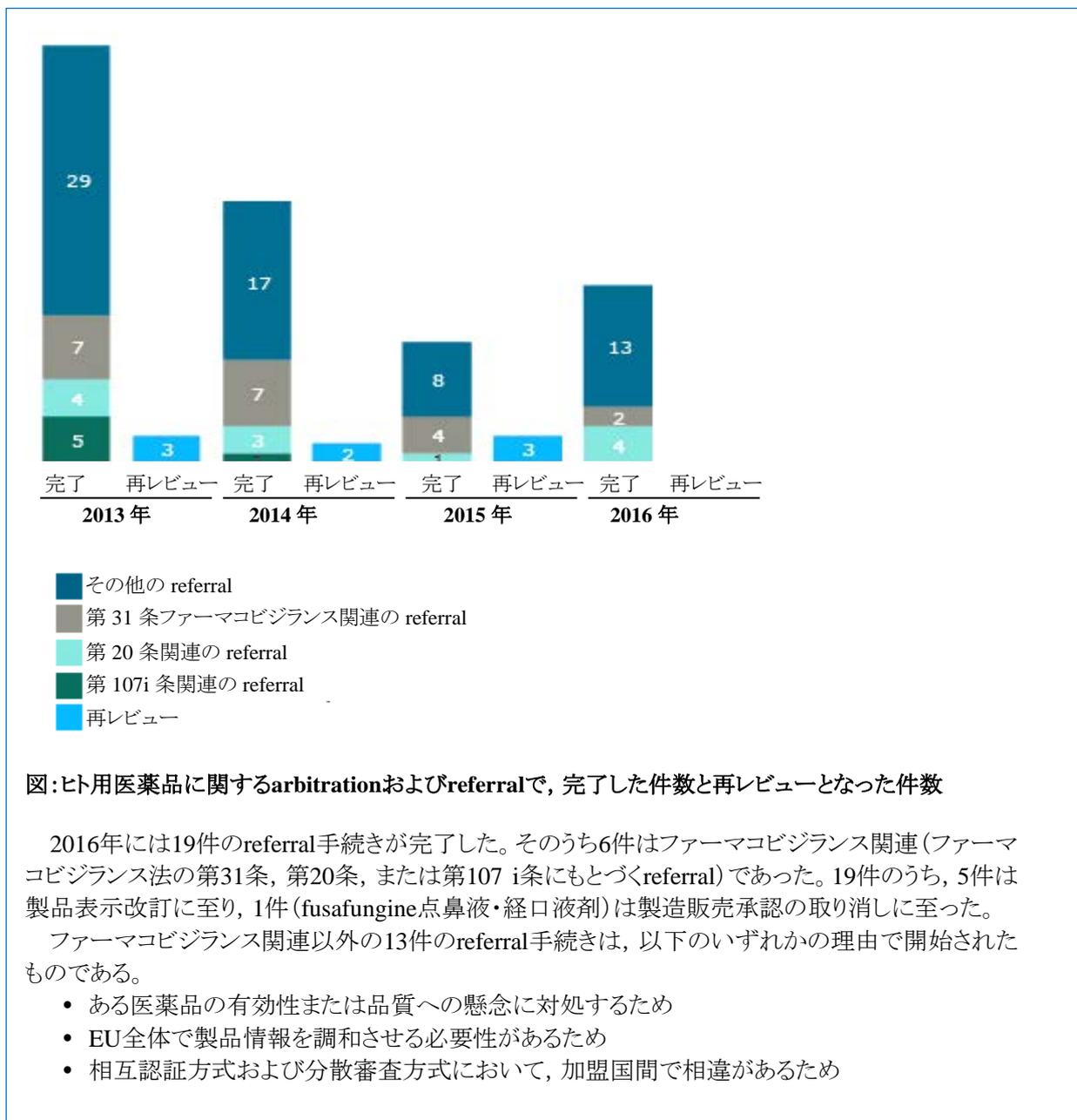
Referral手続きは、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスへの懸念がある場合、あるいは医薬品の使用に関して加盟国間で不調和がみられた場合に用いられる。Referralにおいては、EMAがEUを代表して、ある特定の医薬品または医薬品クラスに関する科学的評価を実施するよう要請を受け、最終的にEU全体に適用される勧告を行う。その後、欧州委員会によって、また頻度

^L post-authorisation safety study

^M post-authorisation efficacy study

^N Committee for Medicinal Products for Human Use (ヒト用医薬品委員会)

は低いもののNAP(各国承認薬)のみが関わる場合に限りCMDh^oによって、EU全体で法的拘束力のある決定が採択される。



◆関連するNIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.14 No.15 (2016/0728), Vol.11 No.11 (2013/05/23), Vol.08 No.18 (2010/09/02)

^o 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)

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子