



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.20 (2017/10/05)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 乳糖含有methylprednisolone注射用製剤:牛乳タンパクアレルギー患者での使用を禁忌に—乳糖非含有製剤への切り替えを製造企業に要請 .....2
- シグナルに関するPRACの勧告—2017年6月6～9日のPRAC会議での採択分 .....4

##### 【カナダHealth Canada】

- Finasteride: 重篤な筋関連副作用のリスクを評価 .....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.20 (10/05) R01

### 【 EU EMA 】

- 乳糖含有methylprednisolone注射用製剤:牛乳タンパクアレルギー患者での使用を禁忌に一乳糖非含有製剤への切り替えを製造企業に要請

**CMDh confirms that methylprednisolone injections containing lactose must not be given to patients allergic to cow's milk proteins**

#### Referral

通知日:2017/08/01

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2017/07/WC500232679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/07/WC500232679.pdf)

#### ◇PRAC<sup>A</sup>の勧告とCMDh<sup>B</sup>による確定

乳糖を含有するmethylprednisolone注射用製剤(微量の牛乳タンパクを含む可能性がある)を、牛乳タンパクアレルギー患者、またはその疑いのある患者に使用してはならないとしたEMAのPRACの勧告が、CMDhにより確定された。

また、アレルギー反応の治療のためmethylprednisoloneを使用中の患者で、症状が悪化したり別のアレルギー症状が発現した場合、同薬による治療を中止すべきであるという勧告も確定された。

Methylprednisolone注射用製剤は、重度アレルギー反応、およびその他の炎症性疾患の治療に用いられる。牛乳タンパクアレルギーのある患者で、methylprednisolone注射用製剤の使用に伴い気管支痙攣やアナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応が発現したという症例報告を受け、methylprednisolone注射用製剤についてPRACがレビュー<sup>C</sup>を行った。

レビューの結果、牛乳由来の乳糖を含有するmethylprednisolone注射用製剤には、微量の牛乳タンパクも含まれることがあり、それがアレルギー反応を引き起こす可能性があることが示された。特にこのことが懸念されるのは、アレルギー反応の治療を受けている患者である(別のアレルギー反応が起こりやすい)。この場合、患者の症状が乳糖含有のmethylprednisoloneによるものか、あるいは原疾患が悪化したためなのか、判別しづらいことがある。このことが、methylprednisoloneの増量につながり、患者の症状がさらに悪化する事態が起こり得る。

CMDhは、乳糖含有のmethylprednisolone注射用製剤を重度アレルギー反応の治療に用いる場合、牛乳タンパクの含有量がどの程度までなら許容可能かという安全量は存在しないとPRACの結論に同意した。

Methylprednisoloneは、緊急時(必ずしも患者のアレルギー情報が十分得られるとは限らない)に、重度アレルギー反応の治療に用いられることから、最も効果的なリスク最小化策は製剤から牛乳タン

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (ファーマコビジランス・リスク評価委員会)

<sup>B</sup> 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)。EU 加盟国、アイスランド、リヒテンシュタイン、およびノルウェーを代表する医薬品規制機関である。

<sup>C</sup> 本レビューは、指令 2001/83/EC 第 31 条にもとづき、クロアチアの要請により 2016 年 12 月 1 日に開始された。

パクを除去することであるとしたPRACの勧告をCMDhは確定した。製造企業に対し、牛乳由来の乳糖を含有しない製剤への切り替えに必要なデータを、2019年の半ばまでに提出するよう要請した。

それまでの間は、製品情報を改訂し、乳糖を含有するmethylprednisolone注射用製剤を牛乳タンパクアレルギーの患者に投与してはならない旨が記載される。さらに、これらの医薬品のバイアルおよびパッケージに、牛乳アレルギー患者には使用してはならないという警告がはっきりと示される。

#### ◇医療従事者向け情報

- 牛乳由来の乳糖を含有するmethylprednisolone注射用製剤を、牛乳タンパクアレルギー患者、またはその疑いのある患者で使用することは、今後禁忌となる。
- 牛乳由来の乳糖は、一部のmethylprednisolone含有注射用製剤に添加物として使用されている。その中には微量の牛乳タンパクも含まれている場合があり、それが牛乳タンパクアレルギー患者でアレルギー反応を引き起こすことがある。
- 牛乳タンパクアレルギーのある患者での急性アレルギー症状を乳糖含有のmethylprednisolone注射用製剤で治療したところ、気管支痙攣やアナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応が生じたという報告があった。
- アレルギー反応の治療のためmethylprednisoloneを使用中の患者で、症状の悪化や別のアレルギー反応の発現がみられた場合、同薬による治療を中止すべきである。それは牛乳タンパクアレルギー反応の徴候の可能性があるのである。
- 牛乳タンパクアレルギー患者の割合は少ない(100人中多くても3人ほど)。乳糖不耐症は別の症状であり、混同すべきでない。
- 牛乳タンパクアレルギーの患者で、methylprednisoloneを使用する必要がある場合、乳糖を含まない製剤の使用を検討するか、または別の治療法を用いるべきである。
- 製造企業に対し、乳糖非含有の製剤に切り替える対策を2019年までに取るよう要請が行われた。

上記の勧告は、自発的な有害反応疑い報告の解析、および発表論文のレビューにもとづき行われた。今回のアレルギー反応の多くは、12歳未満の患者で起こっていた。報告症例の中には、医薬品有害反応を治療効果不足と誤って判断し、methylprednisoloneが増量され、その後患者の臨床症状が悪化した例があった。喘息増悪などのアレルギー症状がある場合、牛乳由来乳糖含有のmethylprednisoloneに含まれる牛乳タンパクにアレルギー反応を起こしやすいと考えられている。

---

#### 参考情報

※Health Canadaは2017年9月6日付で、カナダ国内で販売されている唯一のmethylprednisolone製剤である[‘SOLU-MEDROL ACT-O-VIAL 40 mg’]について、牛乳タンパクアレルギー患者、またはその疑いのある患者での使用を禁忌とする製品表示改訂を行ったと通知した。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.15 No.15(2017/07/27) (アレルゲンとなり得る様々な医薬品添加物について)

薬剤情報

◎Methylprednisolone〔メチルプレドニゾロン(JP), {メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, Methylprednisolone Sodium Succinate}, {メチルプレドニゾロンコハク酸エステル, Methylprednisolone Succinate}(JP), {メチルプレドニゾロン酢酸エステル, Methylprednisolone Acetate}, 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.15(2017) No.20(10/05) R02

【 EU EMA 】

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

**PRAC recommendations on signals adopted at the 6-9 June 2017 PRAC meeting**

**Signal management**

通知日:2017/06/22

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2017/06/WC500229504.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/06/WC500229504.pdf)

(Web掲載日:2017/07/03)

(抜粋)

本記事は、2017年6月6～9日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>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の提出であった場合、MAH<sup>B</sup>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<sup>C</sup>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<sup>D</sup>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さらなる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6月19～22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

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>B</sup> marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

<sup>C</sup> Committee on Medicinal Products for Human Use(医薬品委員会)

<sup>D</sup> 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)

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。



表1: 製品情報改訂が勧告された医薬品<sup>E</sup>

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 <sup>B</sup> への勧告内容
Gabapentin	オピオイド非併用時の呼吸抑制	EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、gabapentin含有医薬品のMAHに対し、製品情報を改訂するよう勧告 (SmPC <sup>F</sup> および患者向けリーフレットに呼吸抑制に関する注意事項を追加)。変更 (variation) を2か月以内に提出。

表2: 補足情報提出が勧告された医薬品<sup>E</sup>

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 への勧告内容
Amitriptyline	薬剤性肝障害 (DILI) <sup>G</sup> および肝細胞障害のリスク	補足情報を 2017 年 8 月 23 日までに提出。
Dasatinib; Warfarin	Dasatinib と warfarin との薬物相互作用により、出血事象などの重篤な医薬品有害反応 (ADR) <sup>H</sup> が発現する可能性。	次回の PSUR <sup>I</sup> 内で評価 (2017 年 9 月 5 日までに提出)。
Ledipasvir/Sofosbuvir	血中コレステロール増加、低比重リポ蛋白増加	現在進行中の PSUR 内で評価 (2017 年 9 月 27 日までに提出)。
mTOR 阻害薬: Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus	視神経症および視神経乳頭浮腫	補足情報を 2017 年 8 月 23 日までに提出。

<sup>E</sup> 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。ワクチンは省いた。(訳注)

<sup>F</sup> summary of product characteristics (製品概要)

<sup>G</sup> drug induced liver injury

<sup>H</sup> adverse drug reaction

<sup>I</sup> Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告)

表3:その他の報告が行われた医薬品<sup>E</sup>

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への報告内容
Dabigatran	Simvastatin または lovastatin との相互作用による大出血	現在進行中の臨床試験および観察研究のデータにもとづきモニタリングを実施。
Dabrafenib; Trametinib	敗血症	通常のパーマコビジランス活動 <sup>J</sup>
Docetaxel	Docetaxel の使用に伴う医薬品有害反応 (ADR) <sup>H</sup> の予想外の重篤性, およびフランスでの docetaxel 含有製品の使用に伴う ADR の報告率上昇の疑い。	通常のパーマコビジランス活動
電解質および/または糖質を含む静脈内輸液	低ナトリウム血症	現段階では対応不要。
Prednisolone; Prednisone	薬剤性強皮症腎クリーゼ	PRAC が提示した製品情報の改訂案に MAH がコメントを提出 (2017 年 6 月 23 日までに提出)。
Telmisartan; Telmisartan/ Hydrochlorothiazide; Telmisartan/Amlodipine	乾癬の発現または増悪のリスク	通常のパーマコビジランス活動

#### 関連情報

- シグナルに関するPRACの報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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf)

<sup>J</sup> routine pharmacovigilance

**Vol.15 (2017) No.20 (10/05) R03**

**【 カナダ Health Canada 】**

**•Finasteride: 重篤な筋関連副作用のリスクを評価**

**Summary Safety Review - Finasteride - Assessing the Potential Risk of Serious Muscle-Related Side Effects**

**Safety Reviews**

通知日: 2017/06/22

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-finasteride-assessing-potential-risk-serious-muscle-related-side-effects.html>

◇重要なメッセージ

- Finasterideは、良性前立腺肥大症の治療・管理を適応として販売承認を受けている処方箋薬であり、良性前立腺肥大症に伴う各種症状を改善する。低用量では男性型脱毛症の治療薬として販売承認を受けている。
- Health Canadaは、finasteride (['Propecia'] および ['Proscar']) の使用患者で重篤な筋関連の副作用がみられたという報告があったことから、この副作用の発現リスクについてレビューを行った。
- Health Canadaは、入手した情報をレビューした結果、finasterideの使用に伴い重篤な筋関連の副作用が発現するリスクは否定できないと結論した。現在、finasterideの製品情報に重篤な筋関連の副作用の発現リスクは記載されていない。Health Canadaは、このリスクについて周知させるため、製造業者に対しfinasteride含有製品の製品情報を改訂するよう勧告した。

◇背景

Health Canadaは、['Propecia'] および ['Proscar'] の使用患者で重篤な筋関連の副作用がみられたという報告があったことから、この副作用の発現リスクについてレビューを行った。安全性レビューでは、横紋筋融解症、ミオパチーなどの重篤な筋関連有害事象、および筋肉痛、筋力低下、筋萎縮(筋肉消耗)、筋硬直などの筋障害のリスクに重点が置かれた。

◇カナダでの使用状況

- Finasteride 5 mgは、カナダでは良性前立腺肥大症の治療・管理を適応として販売承認を受けている処方箋薬であり、良性前立腺肥大症に伴う各種症状を改善する。Finasteride 1 mgは、カナダでは男性型脱毛症の治療薬として販売承認を受けている。
- カナダでは、finasteride 5 mgは['Proscar']の製品名で1992年から販売されており、finasteride 1 mgは['Propecia']の製品名で1998年から販売されている。Finasterideのジェネリック製品も販売されている。

◇安全性レビューの結果<sup>A</sup>

- 本レビューの時点で、Health Canadaには、finasterideの使用との関連が疑われるカナダでの重篤な筋関連の副作用症例が11例報告されていた。このうち4例はさらに詳細に評価された。以下はその結果である。
  - 1例では、脱毛症の治療中にミオパチーが発現した。
  - 別の1例(良性前立腺肥大症の患者)では、筋肉痛が発現した。
  - 別の2例では筋力低下が発現した。1人は脱毛症のためfinasterideを使用していたが、もう1人については適応症が不明である。
- この4例のうち3例では、finasterideの使用中止後に回復した(もう1例の転帰は不明)。残りの7例の症例報告については、finasterideと筋関連副作用との関連を確定するには情報が不十分であった。
- Finasterideの使用に伴う重篤な筋関連の副作用症例がさらに3例、文献で報告されていた。筋肉痛を報告していた1例は、筋肉痛を引き起こす可能性のあることが知られている他の要因もあったため、レビューから除外した。残りの2例は、男性型脱毛症の治療にfinasterideを使用した後、筋逸脱酵素値上昇を伴う筋肉痛かまたは横紋筋融解症のいずれかが報告されていた。これらの患者は、finasterideの使用中止後、回復した。
- WHOの医薬品有害反応データベースには、finasterideの使用との関連が疑われる重篤な筋関連の副作用報告(主として、筋萎縮、筋力低下、筋肉痛、および筋痙縮)が508例収載されている。しかしながら、finasterideが筋関連の副作用の原因であったと結論するには情報が不十分であった。

## ◇結論および措置

- Health Canadaは、入手した情報をレビューした結果、finasterideの使用に伴う重篤な筋関連の副作用のリスクは否定できないと結論した。
- 現在、finasterideの製品情報に重篤な筋関連の副作用のリスクについては記載されていない。Health Canadaは、このリスクについて周知させるため、製造業者に対しfinasteride含有製品の製品情報を改訂するよう勧告した。
- Health Canadaは消費者および医療従事者に対し、finasterideの使用に関連した副作用をすべて報告するよう促している。

<sup>A</sup> 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の情報、カナダ国内外での finasteride の使用に関する知見などが検討された。

---

**薬剤情報**

◎Finasteride〔フィナステリド, 5 $\alpha$ -還元酵素II型阻害薬, 前立腺肥大症治療薬, 男性型脱毛症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内での適応は男性における男性型脱毛症のみ。

以上

---

**連絡先**

安全情報部第一室: 青木 良子