



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.02 (2018/01/25)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 9 月 25～29 日の PRAC 会議での採択分 .....2

##### 【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Volume 11, Issue 3, October 2017
  - Gabapentin[‘Neurontin’]: 重度の呼吸抑制のリスク .....6

##### 【カナダ Health Canada】

- Fingolimod[‘Gilenya’]: 血小板減少症のリスクに関する評価 .....8

「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.16(2018) No.02(01/25) R01

### 【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 9 月 25～29 日の PRAC 会議での採択分

**PRAC recommendations on signals adopted at the 25-29 September 2017 PRAC meeting**

**Signal management**

通知日:2017/10/12

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2017/10/WC500236318.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/10/WC500236318.pdf)

(Web掲載日:2017/10/23)

(抜粋)

本記事は、ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>が、2017年9月25～29日の会議でシグナルに関して討議し、採択し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<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 (CAP)<sup>C</sup>では、PRACの勧告内容について承認を得るため、CHMP<sup>D</sup>に提出される。各国承認薬 (NAP)<sup>E</sup>では、勧告内容について情報を提供するため、CMDh<sup>F</sup>に提出される。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または加盟国による追加解析を勧告する場合もある。

CAP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10月9～12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。

NAP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。

◇ ◇ ◇

---

<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> Centrally Authorised Product

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

<sup>E</sup> Nationally Authorised Product

<sup>F</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)

表1. 製品情報改訂が勧告された医薬品<sup>G</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> への措置
Acetazolamide	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) <sup>H</sup>	PRACは、acetazolamideの使用に伴うAGEPのリスクに関してEudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、acetazolamide含有製品のMAHに対し、製品表示改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告した (SmPC <sup>I</sup> の「特別な警告および使用上の注意」 <sup>J</sup> の項にAGEPについて記載するなど)。
Azithromycin; clarithromycin; erythromycin; roxithromycin	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)	PRACは、clarithromycin, erythromycin, azithromycin, およびroxithromycinの使用に伴うAGEPのリスクに関してEudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、clarithromycin, erythromycin, azithromycin, およびroxithromycinの含有製品のMAHに対し、製品表示改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告した (SmPCの「特別な警告および使用上の注意」の項にAGEPについて記載するなど)。
Cladribine	進行性多巣性白質脳症 (PML) <sup>K, L</sup>	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討した結果、がんを承認適応とするcladribine含有製品のMAHに対し、製品表示改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告した (「特別な警告および使用上の注意」の項にPMLについて記載するなど)。また、PMLのリスクをRMP <sup>M</sup> の「potential risk」の項、およびPSUR <sup>N</sup> に記載して適切にフォローアップすること、およびDHPC <sup>O</sup> を配布することも勧告した。(表3を参照)

<sup>G</sup> 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以外は省略した。(訳注)

<sup>H</sup> acute generalised exanthematous pustulosis

<sup>I</sup> summary of product characteristics

<sup>J</sup> Special warnings and precautions for use

<sup>K</sup> progressive multifocal leukoencephalopathy

<sup>L</sup> 英 MHRA は、2017 年 12 月発行の“Drug Safety Update”で、このリスクについて通知している。(訳注)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/cladribine-litak-leustat-for-leukaemia-reports-of-progressive-multifocal-encephalopathy-pml-stop-treatment-if-pml-suspected>

<sup>M</sup> Risk Management Plan (リスク管理計画) (訳注)

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

<sup>O</sup> Direct Healthcare Professional Communication

Desloratadine ; loratadine	小児での体重増加 <sup>P</sup>	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討し、またヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体がエネルギー代謝調節に関与することが知られていることを考慮して、loratadineおよびdesloratadineの含有製品のMAHに対し、製品表示改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告した(SmPCの「望ましくない作用」の項に体重増加について記載するなど)。
Doxycycline	Doxycycline誘発性の ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応	PRACは、EudraVigilanceおよび文献から得られたエビデンスを検討し、またdoxycyclineとヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応との関連が知られていることを考慮して、doxycycline含有製品のMAHに対し、製品表示改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告した(SmPCの「特別な警告および使用上の注意」の項にヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応について記載するなど)。

表2. 補足情報提出が勧告された医薬品<sup>G</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への措置
Apixaban; dabigatran; edoxaban; rivaroxaban	コレステロール塞栓症	補足情報を2017年12月6日までに提出。
Baricitinib	肺炎	補足情報を2017年12月6日までに提出。
Exenatide	不整脈	現在進行中のPSUSA <sup>Q</sup> で評価。
Iloprost	徐脈	次回のPSURで評価(2017年12月14日までに提出)。

表3. その他の勧告が行われた医薬品<sup>G</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への措置
Cladribine	進行性多巣性白質脳症 (PML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>表1を参照。</li> <li>RMPの改訂(RMPが設定されていない製品については新たにRMPを提出する必要はない)</li> <li>DHPCの配布。</li> </ul>
Gefitinib	リコール現象	PSUR <sup>N</sup> でモニタリング

<sup>P</sup> NIHS 医薬品安全性情報【WHO】Vol.15 No.24 (2017/11/30)参照。(訳注)<sup>Q</sup> periodic safety update single assessment: 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR。(訳注)

ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) <sup>R</sup> 作動薬: buserelin; goserelin; leuprorelin; triptorelin	血栓塞栓症	通常のファーマコビジランス活動 <sup>S</sup>
Insulin (プレフィルドペンおよびカートリッジ)	プレフィルドペンおよびカートリッジからinsulinを取り出すという不適正行為に伴う投薬関連過誤 (血糖値異常が引き起こされるリスクが高まる) <sup>T</sup> 。	現段階で対応不要

### 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf)

<sup>R</sup> Gonadotropin-releasing hormone

<sup>S</sup> routine pharmacovigilance

<sup>T</sup> 詳しくは英 NHS の下記サイトが参考になると思われる。(訳注)

<https://improvement.nhs.uk/news-alerts/risk-severe-harm-and-death-withdrawing-insulin-pen-devices/>

**Vol.16 (2018) No.02 (01/25) R02**

**【 英MHRA 】**

**●Gabapentin[‘Neurontin’]: 重度の呼吸抑制のリスク**

**Gabapentin (Neurontin): risk of severe respiratory depression**

**Drug Safety Update Volume 11, Issue 3, October 2017**

通知日: 2017/10/26

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/gabapentin-neurontin-risk-of-severe-respiratory-depression>

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf)

Gabapentinは、オピオイド系薬と併用しない場合においても、重度の呼吸抑制がまれに発現するリスクがみられている。呼吸機能の低下した患者、呼吸器疾患のある患者、神経疾患のある患者、腎機能障害のある患者、中枢神経系 (CNS)<sup>A</sup>抑制薬を併用している患者、および高齢患者では、重度の呼吸抑制が発現するリスクが高まる可能性がある。これらの患者では、用量調節が必要となる場合がある。



◇医療従事者向け助言

- Gabapentinの使用には、重度の呼吸抑制など、中枢神経系 (CNS) 抑制のリスクを伴うことに留意すること。
- 呼吸抑制のリスクの高い患者 (高齢者、呼吸機能の低下した患者、呼吸器疾患のある患者、神経疾患のある患者、腎機能障害のある患者、他のCNS抑制薬を使用している患者) では、用量調節の必要があるか検討すること。
- Gabapentinの使用との関連が疑われる有害反応はすべてYellow Card<sup>B</sup>を介して報告すること。

◇呼吸抑制のリスク

オピオイド系薬を併用していないgabapentin使用患者で呼吸抑制が発現したという報告が契機となり、欧州でgabapentinに関するレビューが行われた。Gabapentinとオピオイド系薬の併用時における呼吸抑制の有害反応については、すでに認識されている (p.7の「オピオイド系薬との併用に伴うリスクへの注意再喚起」を参照)。

レビューでは世界全体での自発報告、および文献から得られたエビデンスが検討され、その結果、gabapentinの製品情報を改訂して重度の呼吸抑制に関する警告を記載するよう勧告された (発現頻度はまれ。すなわち、市販後で、患者1,000人あたり最大1人に発現する可能性がある)。

<sup>A</sup> central nervous system

<sup>B</sup> Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。詳しくは、<https://yellowcard.mhra.gov.uk/> を参照。

#### ◇リスク最小化策

次のような患者は重度の呼吸抑制が発現するリスクが高いため、用量調節が必要となる場合がある：

- 呼吸機能の低下した患者または呼吸器疾患のある患者
- 神経疾患のある患者
- 腎機能障害のある患者
- 他のCNS抑制薬を使用している患者
- 高齢者

Gabapentinに添付される患者用情報リーフレット<sup>C</sup>は改訂され、呼吸障害(重度の場合には救急処置および集中治療を要することがある)に関する注意喚起が記載される。リーフレットでは患者に対し、呼吸障害や浅呼吸が発現した場合には、医師の診察を受けるよう助言している。

#### ◇オピオイド系薬との併用に伴うリスクへの注意再喚起

オピオイド系薬による治療を要する患者にgabapentinを処方する場合、患者にCNS抑制の徴候(傾眠、鎮静、呼吸抑制など)が現れていないか注意深く観察すべきであり、必要に応じて、gabapentinまたはオピオイド系薬のいずれかの用量を減量すべきであることに留意すること。

#### ◇英国Yellow Cardスキームへの報告

英国では、1996年2月19日～2017年9月1日の期間に、Yellow Cardを介して、gabapentinの使用に伴う呼吸抑制または呼吸困難の症例が50件報告されている。このうち、17件で、オピオイド系薬が併用被疑薬<sup>D</sup>か、または併用薬として報告されていた。

#### ◇背景

Gabapentin(先発医薬品:[‘Neurontin’])は、以下を適応とする抗てんかん薬である。

- 二次性全般化を伴う/伴わない部分発作
- 成人での末梢神経障害性疼痛(有痛性糖尿病性ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛など)

#### 関連情報

- Gabapentinの製品情報の改訂—2017年6月付でEMAから通知されたPRACのシグナルに関する勧告より

[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)

<sup>C</sup> patient leaflet

<sup>D</sup> co-suspect medication

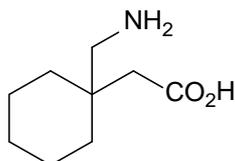
・NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.15 No.20 (2017/10/05) 参照

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.15 No.20 (2017/10/05), 【カナダ Health Canada】Vol.14 No.22 (2016/11/02)

薬剤情報

◎Gabapentin [ガバペンチン, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



Vol.16 (2018) No.02 (01/25) R03

【カナダ Health Canada】

●Fingolimod [‘Gilenya’]: 血小板減少症のリスクに関する評価

Summary Safety Review - GILENYA (fingolimod) - Assessing the potential risk of decreased amounts of blood platelets (thrombocytopenia)

Safety Reviews

通知日: 2017/12/06

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/gilenya-assessing-potential-risk-decreased-amounts-blood-platelets.html>

◇重要なメッセージ

- Fingolimod [‘Gilenya’] は多発性硬化症の治療を適応としてカナダで販売承認を受けている。多発性硬化症は、神経系が損傷され、身体的障害が引き起こされる疾患である。Fingolimod は、1つ以上の他の多発性硬化症治療薬が奏効しなかったか忍容性のない患者に推奨されている。
- Health Canada は、製造業者から安全性定期報告を受けた後、血小板減少症とfingolimodの使用が関連する可能性についてレビューした。
- Health Canada の安全性レビューの結果、fingolimodの使用と血小板減少症は関連する可能性があるという結論された。この潜在的な安全性問題について周知させるため、fingolimodの製品安全性情報が改訂された。

## ◇背景

Health Canadaは、製造業者から安全性定期報告を受けた後、血小板減少症とfingolimod [‘Gilenya’]の使用が関連する可能性についてレビューした。血小板減少症では、血液凝固を担う血小板の数が不足するため、出血が起こりやすくなる。多発性硬化症患者は歩行が困難なため転倒や出血のリスクが高いことから、血小板減少症による影響がより大きくなると考えられる。

## ◇カナダでの使用状況

- Fingolimod [‘Gilenya’]は多発性硬化症の治療を適応としてカナダで販売承認を受けている。Fingolimodは多発性硬化症の徴候・症状の発現頻度を低減し、身体的障害の進行を抑制する。
- Fingolimodは、1つ以上の他の多発性硬化症治療薬が奏効しなかったか忍容性のない患者に推奨されている。
- Fingolimodはカナダで2011年3月に上市された。

◇安全性レビュー<sup>A</sup>の結果

- レビューの時点で、Health Canadaには、fingolimod [‘Gilenya’]の使用との関連が疑われる血小板減少症のカナダでの症例が11例(1人で複数の報告があった場合は1例とみなす)報告されていた。このうち8例は、主として情報不十分のため、詳細なレビューから除外された。残りの3例で、fingolimodの使用と血小板減少症が関連する可能性が見出された。
- 今回の安全性レビューでは、fingolimodの使用に伴う血小板減少症に関し、カナダ国外での報告56件と文献報告1件(製造業者から提供)の情報も検討された。そのうち40件は、主として情報不十分のため、詳細なレビューから除外された。残りの17件のうち、14件ではfingolimodの使用と血小板減少症が関連する可能性が示唆され、3件では、血小板減少症は他の原因(感染症、併用薬など)による可能性が非常に高かった。
- 文献の検索から、血小板減少症がfingolimodの使用と関連する可能性を示すいくらかのエビデンスが見出された。

## ◇結論および措置

- Health Canadaの安全性レビューの結果、fingolimod [‘Gilenya’]の使用と血小板減少症が関連する可能性のあることが確認された。
- この潜在的な安全性問題について周知させるため、fingolimodの製品安全性情報が改訂された。
- Health Canadaは消費者および医療従事者に対し、fingolimodの使用に伴う副作用をすべて報告するよう奨励する。

<sup>A</sup> 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外での有害反応報告、fingolimodの使用実態に関するカナダ国内外での知見などが検討された。

---

**薬剤情報**

◎Fingolimod〔フィンゴリモド塩酸塩, Fingolimod Hydrochloride, スフィンゴシン1-リン酸受容体 (S1PR) 調節薬, 多発性硬化症治療薬〕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