



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.06 (2019/03/20)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2019年1月14～17日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル2
 - Biotin—臨床検査値への干渉
 - Gabapentin—嚥下障害

【マレーシアNPRA (National Pharmaceutical Regulatory Agency)】

- MADRAC Newsletter Vol. 26 Issue 02/20185
 - Tranexamic Acid:色覚変化の報告

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学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す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.17 (2019) No.06 (03/20) R01

【 EU EMA 】

●2019年1月14～17日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(Biotin, Gabapentin)

PRAC recommendations on signals adopted at the 14-17 January 2019 PRAC meeting

Signal management

通知日: 2019/02/11, 2019/02/201 (更新日)

https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-january-2019-prac-meeting_en.pdf

(抜粋)

本記事は、2019年1月14～17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 (CAP)^CではPRACの勧告内容がCHMP (医薬品委員会)^Dへ承認を得るため提出され、各国承認薬 (NAP)^E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)^F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。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析の実施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 (2019年1月28～31日)で承認が得られており、それに応じてMAHが提出する製品情報改訂のための変更 (variation)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。

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

https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^C Centrally Authorised Product (中央審査方式で承認された医薬品)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E Nationally Authorised Product (各国審査方式で承認された医薬品)

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

(抜粋)

製品情報改訂が勧告された医薬品^G

1. Biotin (CAP 以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 臨床検査値への干渉

PRACは、入手したデータソース(文献, EudraVigilance), およびMAHからの追加情報を評価した結果、1回量として150 µg以上のbiotinを含有する経口用医薬品、および1回量として60 µg以上のbiotinを含有する非経口用医薬品は、臨床検査値に干渉する可能性のあることが十分なエビデンスで示されていると判断した。そのためPRACは、1回量として150 µg以上のbiotinを含有する経口用医薬品、および1回量として60 µg以上のbiotinを含有する非経口用医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) を3カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品情報改訂に関する勧告内容^H

SmPC^Iの“Special warnings and precautions for use” (特別な警告および使用上の注意)の項に以下の記載を追加する。

臨床検査値への干渉

Biotinは、streptavidinと相互作用するため、biotin/streptavidin結合を利用した臨床検査に干渉し、使用するアッセイによっては、検査結果が低値または高値と誤測定される可能性がある。干渉が起こるリスクは、小児、および腎機能の低下した患者で高く、高用量であるほどリスクは上昇する。臨床検査結果を解釈する際、特に検査結果と臨床症状との不一致がみられた場合(例えば、biotinを使用している患者で特に症状はみられないにもかかわらずグレーブス病に似た甲状腺検査結果が測定される、biotinを使用している心筋梗塞の患者がトロポニン検査で陰性と誤測定される、など)、biotinによる干渉の可能性を考慮に入れるべきである。干渉が疑われる場合には、可能な限り、biotinによる干渉を受けない代替検査法を用いるべきである。Biotin使用患者の臨床検査を依頼する場合、臨床検査技師の助言を得るべきである。

^G 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。

原文には、製品情報改訂の勧告には至らず「補足情報提出が勧告された医薬品」および「その他の勧告が行われた医薬品」のリストも掲載されているが、本記事では省略した。(訳注)

^H 患者向け添付文書 (Package leaflet) もこれに準じて改訂が勧告された。(訳注)

^I Summary of product characteristics (製品概要)

2. Gabapentin (CAP 以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象: 嚥下障害

PRACは、文献、臨床試験、および市販後の症例報告から得たすべてのエビデンスを検討した結果、gabapentinを含有するすべての医薬品の製品情報に、嚥下障害を医薬品有害反応として追加することに合意した。Gabapentin含有医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更を3カ月以内に提出するよう勧告した。臨床試験プログラムからのデータにもとづき、嚥下障害を頻度“uncommon”として追加すべきである。

◇製品情報改訂に関する勧告内容^H

SmPCの“Undesirable effect” (望ましくない作用)の項に、“Gastrointestinal disorders” (胃腸障害)として、嚥下障害 (頻度: “uncommon”) を追加する。

薬剤情報

◎Biotin [ビオチン (JP), ビタミンH製剤, 皮膚疾患治療薬] 国内発売済 海外: 発売済

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

^J この期限は 2019 年 2 月 12 日に追加された。

Vol.17 (2019) No.06 (03/20) R02

【 マレーシアNPRA 】

•Tranexamic Acid:色覚変化の報告

Colour Vision Change Following Use of Tranexamic Acid

MADRAC Newsletter Vol. 26 Issue 02/2018

通知日:2018/12/20

https://www.npra.gov.my/images/Publications/Newsletter_MADRAC_Bulletin/2018/5bc01a17f229d-MADRAC-Bulletin02-2018.pdf

マレーシアNPRA (国家医薬規制庁)^Aは、MADRAC^B会議で討議された国内外の医薬品安全性情報(シグナルを含む)をMADRAC Newsletterとして医療従事者向けに提供しているので紹介する。【医薬安全科学部】



(抜粋)

◇症例報告1

34歳の女性が、月経過多の治療のためtranexamic acidの静注を受けてから30分後に、色覚変化(黄色がる)を訴えた。この色覚変化は30分間続いた後、正常に戻った。その患者が再度tranexamic acidの静注を受けると、症状が再発した。色覚変化以外の症状(霧視, 眼窩痛, 発疹, 浮腫, 息切れ, 胸痛, あるいは動悸)の訴えはなかった。

◇症例報告2

同様に、23歳の女性が、完全流産による出血の治療のため経口用tranexamic acidの投与を受けた後、色覚変化およびめまい感が発現した。これらの事象は、患者がtranexamic acidの投与を数回受けた翌日に起こった。Tranexamic acidの使用は中止され、症状は消失した。

◇考察

Tranexamic acidは抗線溶薬であり、プラスミンおよびプラスミノゲンの活性化を阻害することにより止血や血栓形成を促進する、合成アミノ酸である^{1), C}。Tranexamic acidは2つの剤型(静注および経口)で販売されている。

マレーシアでは、8品目のtranexamic acid含有医薬品が承認されている。マレーシアNPRAは、tranexamic acidの使用との関連が疑われる143件の有害事象が記載された71例のADR^D報告を受けている。最も報告の多かった有害事象は、そう痒症, 嘔吐, 浮動性めまい, 悪心, および発疹で

^A National Pharmaceutical Regulatory Agency

^B Malaysian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (マレーシア医薬品有害反応諮問委員会) (訳注)

^C lysine の構造類似体である。(訳注)

^D adverse drug reaction (医薬品有害反応) (訳注)

あった。NPRAは、これまでに眼障害に関するADR報告を7件受けており、内訳は色覚変化(上述した2件)、霧視(3件)、色覚異常(1件)、および複視(1件)であった。

WHOのグローバルADRデータによれば、tranexamic acidの使用に伴う有害事象を器官別大分類(SOC)で示した場合、多い順に「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」である。眼障害は8番目に多く、233件の個別症例安全性報告^Eが収載されており、内訳は視力障害(81件)、霧視(39件)などであった^F。

Tranexamic acidの使用後に、頻度はまれではあるが、後天性の色覚異常が発現することがある^G。Tranexamic acidが網膜錐体に関連している可能性があり、色覚を担っている網膜錐体細胞の色素に薬力学的作用を及ぼしている可能性がある^Gと提唱する説がある^G。

◇医療従事者向け助言

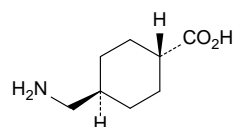
- Tranexamic acidの使用後に、色覚異常や色覚変化が、かなりまれではあるが発現する可能性があることについて、患者に助言しておくこと。
- 視覚異常などの副作用が発現した場合には直ちに医師の診察を受けるよう、患者に伝えておくこと。

文献および関連資料

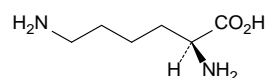
- 1) Cravens GT, *et al.* (2006). Antifibrinolytic Therapy Use to Mitigate Blood Loss during Staged Complex Major Spine Surgery: Postoperative Visual Color Changes after Tranexamic Acid Administration. The American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. *Anesthesiology* 2006; 105:1274-6.
- 2) WebMD LLC (2018). Tranexamic acid side effects by likelihood and severity.
- 3) VigiLyze Uppsala Monitoring Centre, World Health Organisation [Accessed June 2018].
- 4) The Malaysian Adverse Drug Reaction Database, NPRA [Accessed: July 2018].

薬剤情報

◎Tranexamic Acid〔トラネキサム酸(JP), 抗プラスミン作用, 止血薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



Tranexamic Acid



L-Lysine

^E individual case safety reports: ICSR (訳注)

^F 免責事項: 本情報は様々なソースから得られたものであり、医薬品との関連が疑われる有害反応が実際に薬剤性である可能性の度合いはそれぞれの症例により異なる。本情報は WHO の見解を代表するものではない。

^G 文献 1 の考察を参照。(訳注)

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子