



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.11 (2019/05/30)

目次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- オメガ-3 脂肪酸製剤:心臓発作の再発予防効果はないことを EMA が確認2

【カナダ Health Canada】

- Finasteride (['Proscar'], ['Propecia']):自殺念慮のリスクに関する安全性レビュー5
- Daratumumab ['Darzalex']:B 型肝炎ウイルス再活性化8

「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.11(05/30) R01

【 EU EMA 】

●オメガ-3 脂肪酸製剤:心臓発作の再発予防効果はないことを EMA が確認

EMA confirms omega-3 fatty acid medicines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack

Referral

通知日:2019/03/29

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-confirms-omega-3-fatty-acid-medicines-are-not-effective-preventing-further-heart-problems-after_en.pdf

(抜粋)

◇概要

EMAは、心臓発作の既往のある患者において、EPA^AエチルおよびDHA^Bエチルを含有するオメガ-3脂肪酸製剤 1日1 gの摂取は、心血管イベントの再発予防効果をもたらさないことを確認した。2018年12月にEMAがレビューにもとづく最初の勧告を行った^Cが、その後、オメガ-3脂肪酸製剤の一部の製造販売承認取得者からの要請により再レビューが実施され、今回の結論に至った。

すなわち、オメガ-3脂肪酸製剤は今後この目的では使用すべきではないが、トリグリセリド(中性脂肪)低下のためには引き続き使用できる。

オメガ-3脂肪酸は、2000年以降いくつかのEU加盟国で、心臓発作後に他の医薬品と組み合わせた使用が承認されている(用量は1日1 g)。承認された時点では、利用可能なデータから、重篤な心血管イベントの低減にある程度の効果が示されていた。

EMAのヒト用医薬品委員会(CHMP)^Dは、オメガ-3脂肪酸製剤のこの適応に関して長期にわたる累積エビデンスを再評価し、またこの分野の専門家からさらに助言を求めた。その結果、新たな安全性問題は見出されなかったが、オメガ-3脂肪酸製剤による心血管イベントの再発予防効果は確認されていないと結論した。

EMAは、この適応を削除してオメガ-3脂肪酸製剤の製造販売承認事項を一部変更すべきであると結論した。

◇医療従事者向け情報

- EPAエチルおよびDHAエチルを含有するオメガ-3脂肪酸製剤は、今後心筋梗塞後の二次予

^A eicosapentaenoic acid

^B docosahexaenoic acid

^C 2018年12月14日付の通知:

“Omega-3 fatty acid medicines no longer considered effective in preventing heart disease”

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-fatty-acid-medicines-omega-3-fatty-acid-medicines-no-longer-considered-effective-preventing_en.pdf

^D Committee for Medicinal Products for Human Use

防としての使用は、承認された適応ではなくなる。

- この結論は、この適応でのオメガ-3脂肪酸製剤の有効性に関し、入手可能なすべてのデータをレビューした結果にもとづいている。
- レビューでは、オメガ-3脂肪酸製剤の承認申請の根拠として用いられた1999年実施の非盲検のGISSI Prevenzione試験、より最近の無作為化比較試験、後ろ向きコホート研究、およびメタアナリシスの結果が検討された。
- レビューの結果、当初の非盲検のGISSI Prevenzione試験では相対的リスクのわずかな低減がみとめられたものの、より最近の無作為化比較試験では有効性が確認されなかった。
- このレビューは、高トリグリセリド血症の治療を適応とするオメガ-3脂肪酸製剤の承認には影響しない。

◇オメガ-3脂肪酸製剤について

本レビューは、EPAエチルおよびDHAエチルを含有するオメガ-3脂肪酸製剤を対象としたものである。EPAとDHAは魚油に多く含まれている。

オメガ-3脂肪酸製剤は経口剤であり、いくつかのEU加盟国で各国審査方式で承認されている。本レビューは、心臓発作を起こしたことがある患者での同薬の使用に焦点を当てて行われた。

◇Referralの手続きについて

オメガ-3脂肪酸製剤の最初のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、スウェーデンの医薬品庁の要請により2018年3月22日に開始された。CHMPがレビューを行い、2018年12月に見解を採択した。

一部の製造販売承認取得者から要請があったため、CHMPは再レビューを行い、最終見解を採択した。この見解は今後欧州委員会(EC)に提出され、ECにより全EU加盟国で法的効力をもつ最終決定が行われる。

薬剤情報

◎Omega-3-acid Ethyl Esters〔オメガ-3脂肪酸エチル、高脂血症治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

※Omega-3-acid Ethyl EstersはINNではなく、USAN, USP, Ph. Eur.の表記。オメガ-3脂肪酸エチルはJANではない。

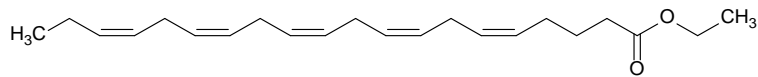
※本剤は、イコサペント酸エチル(EPA-E)およびドコサヘキサエン酸エチル(DHA-E)を含有する。

• Icosapent〔Ethyl Icosapentate, イコサペント酸エチル(JP), 抗血小板薬, 高脂血症治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済

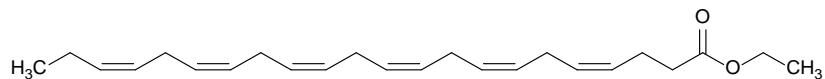
• Docosahexaenoic Acid Ethyl Ester〔ドコサヘキサエン酸エチル〕

※Docosahexaenoic Acid Ethyl EsterはINNではなく、ドコサヘキサエン酸エチルはJANでは

ない。国内および海外で医薬品として製剤化されていない。



EPA-E (Icosapent)



DHA-E

Vol.17(2019) No.11(05/30) R02

【カナダ Health Canada】

●Finasteride(['Proscar'], ['Propecia']):自殺念慮のリスクに関する安全性レビュー

Summary Safety Review - Proscar and Propecia (finasteride)

Review Decisions

通知日:2019/02/26

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00218>

◇重要なメッセージ

- カナダでは、2品目のfinasteride含有の経口処方箋薬が販売されている。['Proscar'](5 mg錠)は、良性前立腺肥大症(BPH)^Aの治療を適応とし、['Propecia'](1 mg錠)は男性での男性型脱毛症の治療を適応とする。
- Health Canadaは、カナダ国内外で自殺念慮および自傷行為の症例報告^{B,C}があったことを契機として、finasteride(['Proscar'], ['Propecia'])の使用に伴う自殺念慮のリスクについてレビューを行った。
- Health Canadaのレビューの結果、finasterideの使用と自殺念慮のリスクは関連する可能性がある結論された。Health Canadaは製造業者に対し、この潜在的な安全性問題に関する注意事項を記載して、カナダの製品情報を改訂するよう通知した。

◇背景

Health Canadaは、カナダ国内外で自殺念慮および自傷行為の症例が報告されていることから、finasteride(['Proscar'], ['Propecia'])の使用に伴う自殺念慮の潜在的リスクについてレビューした。これらの症例報告が契機となり、finasterideの使用と自殺念慮が関連する可能性について、数回の評価を経て、調査・検討することとなった。

Health Canadaは、finasterideと自殺/自傷行為の問題について、2011年から継続的にモニターしている。最初の安全性レビューは2012年に完了し、この問題を2年後に再評価することが勧告された。次の安全性レビューは2014年に完了したが、その時点での情報からは、finasterideの使用と自殺/自傷行為が関連するか否か確定することはできなかった。予防措置としてこの潜在的リスクについて医師に伝えることと、さらに2年後に再評価することが勧告された。この勧告、およびカナダ国内外で症例報告があったことから、Health Canadaは今回の安全性レビューを開始した。

^A Benign Prostatic Hyperplasia

^B カナダでの有害反応報告は下記 Canada Vigilance Online Database のサイトで検索可能である。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

^C WHO 有害反応データベースは下記の VigiBase からアクセスした。

<https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze>

◇カナダでの使用状況

- Finasterideはカナダで、良性前立腺肥大症 (BPH) の治療 (販売名: Proscar), および男性型脱毛症の治療 (販売名: Propecia) を適応として販売承認を受けた処方箋薬である。
- カナダでは, [‘Proscar’] は1992年に, [‘Propecia’] は1998年に上市された。Finasterideのジェネリック製品も販売されている。[‘Proscar’] は5 mg 経口錠, [‘Propecia’] は1 mg 経口錠として販売されている。

◇安全例レビュー^Dの結果

- レビューの時点で, Health Canadaには, finasterideの使用に伴うカナダでの自殺/自傷行為関連事象が26例報告されていた^E。2012～2016年の期間には, finasterideと自殺/自傷行為関連事象の報告割合が2.5倍増加していた。カナダでの症例報告を評価した結果, 因果関係を確定も否定もできなかったため, finasterideの使用は自殺/自傷行為関連事象に関連する可能性がある(“possible”)と判断された。
- WHO医薬品有害反応データベースを検索した結果, 2018年9月16日までに, finasterideの使用患者で報告された自殺/自傷行為関連事象の国外での症例が368例^C見出された。
- レビューでは, 2015～2018年に発表されたfinasterideと自殺関連事象に関する5つの研究も検討された。これらの論文は, finasterideの使用と自殺念慮のリスクとの関連を支持している。
- 2018年に, EMAは[‘Proscar’]および[‘Propecia’]の製品情報に, finasteride(1 mgおよび5 mg)の使用患者で自殺念慮が報告されていること, および患者に精神症状が現れていないかモニターすべきであるという注意事項が追加された。現時点で米国のFDAは, [‘Proscar’]および[‘Propecia’]のいずれについても, 製品表示にこのリスクについて記載するよう求めているではない。
- カナダ国外の報告, 文献, および規制情報もレビューされたが, finasterideと自殺/自傷行為との因果関係を確定も否定もできなかった。

◇結論および措置

- Health Canadaのレビューの結果, finasteride([‘Proscar’]および[‘Propecia’])と自殺念慮のリスクは関連する可能性がある(“possible”)と結論された。
- Health Canadaは製造業者に対し, この潜在的な安全性問題に関する注意事項を記載して, カナダの製品情報を改訂するよう通知した。

^D 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, finasteride の使用実態に関するカナダ国内外での知見などが解析・検討された。

^E カナダでの有害反応報告は, 下記 Canada Vigilance Online Database のサイトで検索可能である。
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.14 No.03 (2016/02/10) R03

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly14/03160210.pdf>

薬剤情報

◎Finasteride〔フィナステリド, 5 α -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。

Vol.17(2019) No.11(05/30) R03

【カナダHealth Canada】

●Daratumumab[‘Darzalex’]:B型肝炎ウイルス再活性化

DARZALEX (daratumumab) and Hepatitis B Virus Reactivation

Recalls & alerts

通知日:2019/03/25

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69402a-eng.php>

◇重要なメッセージ

- Daratumumab[‘Darzalex’]の使用患者で、B型肝炎ウイルス(HBV)^A再活性化の症例が、致死例を含め、報告されている。
- 医療従事者に対し、以下のことを実施するよう助言する。
 - [‘Darzalex’]による治療の開始前に、すべての患者にHBV感染の有無を調べるスクリーニング検査を実施する。
 - HBVの血清学的検査で陽性のエビデンスが示された患者については、[‘Darzalex’]による治療期間中、および治療終了後少なくとも6カ月間、HBV再活性化の徴候が臨床上および臨床検査値に現れていないかモニターする。患者管理は臨床ガイドラインに従って行う。
 - HBV再活性化が発現した患者では、[‘Darzalex’]、ならびに併用しているステロイド薬および化学療法を一時中止し、適切な治療を行う。
 - HBV再活性化が十分コントロールされている患者に対して[‘Darzalex’]による治療を再開する前に、HBVの専門医と相談すべきである。
- Health Canadaは現在、製造業者と協力して、[‘Darzalex’]のカナダの製品モノグラフにHBV再活性化のリスクについて記載するべく取り組んでいる。

◇概要

Daratumumab[‘Darzalex’]の使用患者で、B型肝炎ウイルス(HBV)再活性化の症例が、致死例を含め、報告されている。2018年12月14日時点で、[‘Darzalex’]の使用患者でのHBV再活性化の症例は15例報告されている。[‘Darzalex’]の使用に関連したHBV再活性化のカナダでの症例は報告されていない。

◇背景情報

[‘Darzalex’]はカナダでは以下の適応で販売承認を受けている。

- 新たに多発性骨髄腫と診断され、自家幹細胞移植に非適応の患者の治療のため、

^A hepatitis B virus

bortezomib, melphalan, およびprednisoneの三剤併用療法と組み合わせて使用

- 1回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫の患者の治療のため, lenalidomideおよびdexamethasoneの併用療法への上乗せ治療か, またはbortezomibおよびdexamethasoneの併用療法への上乗せ治療として使用
- プロテアソーム阻害薬(PI)^Bおよび免疫調節薬(IMiD)^Cを含む3レジメン以上の前治療歴を有するか, またはPIおよびIMiDの両薬に難治性の多発性骨髄腫の患者の治療

先頃, 臨床試験および市販後データの累積的レビューが行われ, [‘Darzalex’]の使用患者でのHBV再活性化の症例が15例見出された。この15例のうち10例は重篤と報告されていた。この10例のうち2例は致命的転帰をたどった。この累積的解析の時点で, [‘Darzalex’]の使用に関連したHBV再活性化のカナダでの症例は報告されていなかった。2018年11月15日時点で, 約4,407人の患者が臨床試験で[‘Darzalex’]の投与を受けており, また世界全体での市販後の曝露は34,316人・年と推定されている。カナダでの患者曝露は390人・年と推定されている。[‘Darzalex’]の臨床試験におけるHBV再活性化(重篤, 非重篤合わせて)の全体的発生頻度は“uncommon”(0.2%)である。臨床試験および市販後においてHBV再活性化による致死例の報告があるものの, 臨床試験での症例の大多数は非重篤と報告されていた。

◇患者向け情報

Daratumumab[‘Darzalex’]は, 多発性骨髄腫の成人患者(18歳以上)の治療に用いられる。

これまでHBVが非活動性であったか, またはウイルス量が検出限界以下のレベルであった患者が[‘Darzalex’]を使用した場合, B型肝炎ウイルスが再活性化する可能性がある。過去にB型肝炎に感染したことがあるか, 現在感染している可能性のある患者は, その旨を担当医に伝えるべきである。

この新たな安全性情報の詳細については, 担当の医療従事者に連絡すべきである。

疲労感の悪化, あるいは皮膚や白目の黄染が現れた場合には, 直ちに担当の医療従事者に伝えるべきである。これらはB型肝炎ウイルス再活性化の症状の可能性があるのである。

[‘Darzalex’]を使用している患者は, 他の副作用が発現した場合も, 担当の医療従事者に知らせるべきである。

◇医療従事者向け情報

- [‘Darzalex’]による治療を開始する前に, すべての患者にHBV感染の有無を調べるスクリーニング検査を行うべきである。
- 血清学的検査によりHBV陽性が確認された患者では, [‘Darzalex’]による治療期間中, および治療終了後少なくとも6カ月間, HBV再活性化の徴候が臨床上および臨床検査値に現

^B proteasome inhibitor

^C immunomodulatory agent

れていないかモニターすべきである。患者管理は臨床ガイドラインに従って行うべきである。

- HBV再活性化が発現した患者では, [‘Darzalex’], ならびに併用しているステロイド薬および化学療法を一時中止し, 適切な治療を行うべきである。
- HBV再活性化が十分コントロールされている患者に対して[‘Darzalex’]による治療を再開する前に, HBVの専門医と相談すべきである。

◇Health Canadaによる措置

Health Canadaは, Janssen社と協力し, HBV再活性化のリスクに関する情報を記載するため, [‘Darzalex’]の製品モノグラフを改訂する予定である。Health Canadaは, この重要な安全性情報をHealthy CanadiansのサイトのRecalls and Safety Alerts Database^Dを介して医療従事者およびカナダ国民に通知している。

参考情報

※2019年3月25日付でニュージーランドMedsafeから, この件に関する製造業者の医療従事者向けレターが発行されている。

<https://medsafe.govt.nz/safety/DHCPLetters/DarzalexMarch2019.pdf>

薬剤情報

◎Daratumumab [ダラツムマブ (遺伝子組換え), Daratumumab (Genetical Recombination), 抗ヒトCD38モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子

^D <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php>