



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.25 (2019/12/12)

目次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2019年9月2～5日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル.....2
 - Iburutinib—虚血性脳卒中.....3
 - Ibuprofen—急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP).....3
 - SGLT2 阻害薬—外科手術施行患者での使用と糖尿病性ケトアシドーシスとの既知の関連
についての新たな情報.....5

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

- Drug Safety Update Vol.13, issue 2, September 2019
 - Montelukast [‘Singulair’]: 精神神経系有害反応のリスクへの注意喚起.....6

【アイルランド HPRRA (Irish Health Products Regulatory Authority)】

- Domperidone含有医薬品: 薬効欠如のため12歳未満の小児での使用を適応から削除.....10

「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.25(12/12) R01

【 EU EMA 】

- 2019年9月2～5日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(ibrutinib, ibuprofen, SGLT2 阻害薬)

PRAC recommendations on signals adopted at the 2-5 September 2019 PRAC meeting

Signal management

通知日:2019/09/30, 2019/10/11(更新日)

https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019-prac-meeting_en.pdf

(抜粋)

本記事は、2019年9月2～5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^C。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)^DではPRACの勧告内容がCHMP(ヒト用医薬品委員会)^Eへ承認を得るため提出され、各国承認薬(NAP)^F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)^G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9月16～19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 原文には、「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)

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

^E Committee on Medicinal Products for Human Use

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

^G 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^H

1. Ibrutinib (CAP^D)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:虚血性脳卒中

PRACは入手可能なエビデンスを検討し、関係するMAHから提出されたデータを評価した結果、ibrutinibの製品情報を、虚血性の脳血管疾患のリスクを反映させて改訂することに合意した。

Ibrutinib[‘Imbruvica’]のMAH(Janssen-Cilag International NV社)に対し、製品情報改訂のための変更(variation)をPRACの勧告の公表後2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^I

SmPC^J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(下線部が追加部分)。

脳血管発作

Ibrutinibの使用に伴い、脳血管発作、一過性脳虚血発作、虚血性脳卒中の症例が、心房細動および/または高血圧の併存疾患あり/なしのいずれの場合についても報告されており、死亡に至った症例もあった。多くの場合、ibrutinibの使用開始から虚血性の脳血管疾患発現までの期間は数カ月(症例の78%で1カ月以上、44%で6カ月以上)であり、患者の定期的なモニタリングが特に必要である。

SmPCの“Undesirable effects”(望ましくない作用)の項の有害反応一覧の“Nervous system disorders”(神経系障害)に以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

頻度“uncommon”:脳血管発作、一過性脳虚血発作、虚血性脳卒中

2. Ibuprofen (CAP 以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)^K

PRACは、ibuprofenの使用に伴う急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)のリスクに関し、EudraVigilanceおよび文献から入手したエビデンスを検討した結果、ibuprofen含有医薬品^LのMAHに対し、製品情報改訂のための変更(variation)を2カ月以内に提出するよう勧告した。

^H 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。

^I 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)

^J Summary of product characteristics(製品概要)

^K Acute generalised exanthematous pustulosis

^L 全身用製剤のみ

◇製品情報改訂に関する勧告内容¹

SmPCの“For ibuprofen monotherapy or ibuprofen in combinations excluding combinations with pseudoephedrine” (Ibuprofen単独治療, またはpseudoephedrine以外の医薬品との併用治療)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(下線部が追加部分)。

重症皮膚反応

NSAIDの使用に伴い, 剥脱性皮膚炎, スティーヴンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死融解症など, 重篤な皮膚反応(致死例も含む)がまれに報告されている。このリスクは治療の初期段階に最も高いように思われ, 症例の大半では治療開始後1カ月以内に発現している。Ibuprofen含有医薬品に関連して, 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)が報告されている。重症皮膚反応の徴候・症状(皮疹, 粘膜病変, その他の過敏反応の徴候など)が最初に現れた時点で, ibuprofenの使用を中止すべきである。

SmPCの“Undesirable effects” (望ましくない作用)の項に, 以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

皮膚および皮下組織障害

頻度“Not known”: 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)

SmPCの“For ibuprofen and pseudoephedrine combinations” (Ibuprofenとpseudoephedrineとの併用について)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(下線部が追加部分)。

重症皮膚反応

Ibuprofenと共にpseudoephedrine含有医薬品を使用した場合, 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)などの重症皮膚反応が発現する可能性がある。

(以下後略)

SmPCの“For ibuprofen and pseudoephedrine combinations” (Ibuprofenとpseudoephedrineとの併用について)の“Undesirable effects” (望ましくない作用)の項に, 以下の記載を追加する(下線部が追加部分)。

皮膚および皮下組織障害

頻度“Not known”: 急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)

3. SGLT2 阻害薬 (CAP)^M

◇安全性シグナルとして特定された有害事象：外科手術施行患者での使用と糖尿病性ケトアシドーシスとの既知の関連についての新たな情報

PRACは、EudraVigilanceおよび文献から入手可能なエビデンス、ならびにSGLT2^N阻害薬の使用と糖尿病性ケトアシドーシスとの既知の関連について検討した結果、SGLT2阻害薬含有製品のMAHすべてに対し、外科手術施行中のケトン体モニタリングに関する勧告を記載して製品情報を改訂すべきであるとし、そのための変更 (variation) を2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

SmPC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 (下線部は追加する部分、取り消し線は削除する部分)。

糖尿病性ケトアシドーシス

(前略)

大手術、または急性の重篤な内科的疾患のため入院した患者では、SGLT2阻害薬の使用を中断すべきである。これらの患者ではケトンのモニタリングが推奨される。尿検査より血中ケトン濃度測定の方が望ましい。~~いずれの場合も、ケトン濃度が正常値となり、かつ患者の状態が安定すれば、SGLT2阻害薬による治療を再開することができる。~~

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.16 No.22 (2018/11/01) R03 (SGLT2阻害薬：安全性に関する注意喚起—糖尿病性ケトアシドーシスと外科手術) <http://www.nihs.gov.au/dig/sireport/weekly16/22181101.pdf>

薬剤情報

- ◎Ibrutinib [イブルチニブ, ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ibuprofen [イブプロフェン (JP), NSAID] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Canagliflozin [カナグリフロジン水和物, Canagliflozin Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dapagliflozin [ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物, Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Empagliflozin [エンパグリフロジン, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ertugliflozin [SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 海外: 発売済

^M 対象となる SGLT2阻害薬は以下の通り。

canagliflozin; canagliflozin/metformin 合剤; dapagliflozin; dapagliflozin/metformin 合剤; empagliflozin; empagliflozin/metformin 合剤; empagliflozin/linagliptin 合剤; ertugliflozin/metformin 合剤; ertugliflozin/sitagliptin 合剤; saxagliptin/dapagliflozin 合剤

^N sodium-glucose co-transporter 2 (ナトリウム・グルコース共輸送体2)

Vol.17 (2019) No.25 (12/12) R02

【 英MHRA 】

●Montelukast [‘Singular’]:精神神経系有害反応のリスクへの注意喚起

Montelukast (Singular): reminder of the risk of neuropsychiatric reactions

Drug Safety Update volume 13, issue 2, September 2019

通知日:2019/09/19

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/montelukast-singular-reminder-of-the-risk-of-neuropsychiatric-reactions>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/832681/Sept-2019-PDF.pdf

処方者はmontelukastの使用患者での精神神経系有害反応に注意を怠らず、有害反応が発現した場合は、治療継続のベネフィットとリスクを慎重に検討すること。



◇医療従事者向け助言

- Montelukastの使用患者での精神神経系有害反応に注意を怠らないこと。成人、青年、および小児の患者で、精神神経系有害事象が報告されている(下記「精神神経系有害反応の報告症例」の項を参照)。
- 患者および養育者に対し、患者向け添付文書(PIL)^Aに記載された精神神経系有害反応のリストによく目を通すよう伝え、有害反応が発現した場合には直ちに医師の診察を受けるよう予め助言しておくこと。
- 精神神経系有害反応が生じた場合は、治療継続のリスクとベネフィットを慎重に評価すること。
- 精神神経系有害反応として新たに特定された会話機能障害(吃音)および強迫性症状に留意すること。
- Montelukastの使用との関連が疑われる医薬品有害反応は、Yellow Cardスキーム^Bを介して報告すること。

◇患者および養育者向け助言

- 患者または養育者は、医師や喘息専門の看護師^Cに相談せず自己判断でmontelukastの使用を中止しないことが重要である。
- Montelukastの使用患者で、睡眠、行動、および気分に影響を及ぼす有害反応がまれに報告

^A patient information leaflet

Montelukast[‘Singular’]の PIL は下記サイトを参照:

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d8245e940f0b61cde2724fa/PIL-Sept-201.pdf>

^B Yellow Card 有害反応報告システム <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^C asthma nurse 英国において、喘息の治療と管理の専門トレーニングを受けた看護師(訳注)

されている。

- 使用薬に添付されているPILに必ず目を通すこと。重大な有害反応が生じ、montelukastとの関連が疑われた場合は、医療従事者に相談すること。

◇精神神経系有害反応の既知のリスクに関するレビュー

Montelukastの使用に伴い精神神経系有害反応が発現する可能性のあることはしばらく前から知られており、これらの有害反応は、起こり得る副作用(possible side effects)として製品情報に記載されている。最近行われたEMAのレビュー^Dで、精神神経系有害反応の既知のリスクについて確認され、そのリスクの程度に変更はないと判断された。ただ、精神神経系有害反応の中にはADR^Eであった可能性にすぐに気付かなかった症例もあったことが、レビューで明らかになった。

そのため、医療従事者に対し、montelukastの使用に伴う潜在的リスクに留意し、有害反応が生じた場合には治療継続のリスク/ベネフィットを検討すべきであると、MHRAは注意喚起する。

◇精神神経系有害反応の報告症例

Montelukastの使用に伴い、さまざまな精神神経系有害反応が報告されている。例として、睡眠障害、うつ病、および激越(これらはmontelukastの使用患者100人あたり最大1人に発現する可能性がある: $\leq 1/100$)、注意力障害または記憶障害($\leq 1/1000$)、非常にまれには、幻覚および自傷行為($\leq 1/10000$)などがある。詳細は、montelukast[‘Singular’]の製品概要(SmPC)^FおよびPIL^Aを参照。

英国では、2014～2018年にYellow Cardスキームを介し、montelukastとの関連が疑われる精神神経系有害反応の症例219例がMHRAに報告された。同期間に、montelukastの処方約1400万件発行されていた。MHRAは、英国でmontelukastが上市されて以降、montelukastとの関連が疑われる精神神経系有害反応報告を639件受けている。

英国において、montelukast関連の精神神経系有害反応の報告で最も多いのは、悪夢/夜驚症、うつ病、不眠症、攻撃性、不安、および異常行動または行動の変化であった。これらのイベントはすべての年齢層で報告されていた。ただし、悪夢/夜驚症、攻撃性、および行動の変化は、小児患者集団でより多く報告されていた。

◇Montelukast含有医薬品の製品情報(患者向けおよび医療従事者向け)の改訂

精神神経系有害反応イベントのリスクに関するより詳細な説明が、SmPCおよびPILに追加された。

^D 詳細は2019年7月発行のEMAのScientific Conclusions reportを参照：https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/montelukast-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/0002087/201807_en.pdf

^E adverse drug reaction(医薬品有害反応)

^F Summary of Product Characteristics

Montelukast[‘Singular’]のSmPCは下記参照：

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d8245d6ed915d52428dc110/spc-doc.pdf>

また、EMAのレビューで、“stuttering”（吃音）と報告されていた会話機能障害（ディスフェミア）の非常にまれな症例も評価された。症例の多くは5歳未満の小児で報告されており、イベントはmontelukastの使用開始後短時間で発現し（使用開始から有害反応発現までの期間の中央値：8日）、montelukastとの関連が疑われる他の精神神経系有害反応が併発していた症例もみられた。情報が得られた症例では、患者の多くはmontelukastの使用中止後に回復していた。

レビューではさらに、強迫性症状の非常にまれな症例報告を製品情報に追加することが支持された。強迫性症状の症例は、多くの場合、長期間の治療の後に発現した（使用開始から有害反応発現までの期間の中央値：61日）と報告されており、montelukastとの関連が疑われる他の精神神経系有害反応が併発していた症例もみられた。情報の記載のあった症例では、患者の多くはmontelukastの使用中止後に回復していた。

改訂中の製品情報には、吃音および強迫性症状もmontelukastとの関連が疑われる精神神経系有害イベント〔頻度“very rare”（患者10,000人あたり1人未満に生じると考えられる）〕として追加される。

◇Montelukast[‘Singulair’]について

Montelukast sodiumは、経ロイコトリエン受容体拮抗薬であり、生後6カ月以上の患者での以下の治療を適応とする。

- 吸入ステロイド薬で十分コントロールできない軽症～中等症の持続型喘息患者、および短時間作用性β刺激薬の頓用で臨床的に十分コントロールできない喘息患者において、追加治療として使用。
- Montelukastの適応のある喘息患者において、季節性アレルギー鼻炎の症状緩和のための使用。
- 運動誘発気管支収縮を主たる病態とする喘息の予防。

参考情報

※2019年8月26日付でアイルランドHPRAから発行されたDrug Safety Newsletter 94th Editionでも、同様の注意喚起が行われている。

<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-94.pdf?sfvrsn=5>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.11 No.10 (2013/05/09) R05 (http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/1013050_9.pdf), 【米FDA】Vol.7 No.19 (2009/09/17) R04, 【カナダHealth Canada】Vol.7 No.16 (2009/08/06) R07ほか(以上, montelukastの使用に伴う精神神経系有害反応のリスクに関する記事)

薬剤情報

◎Montelukast〔モンテルカストナトリウム, Montelukast Sodium (JP), ロイコトリエン受容体拮抗薬, 抗アレルギー薬, 喘息治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.17(2019) No.25(12/12) R03

【アイルランド HPRA】

●Domperidone 含有医薬品:薬効欠如のため 12 歳未満の小児での使用を適応から削除

Domperidone-Containing Medicines: No Longer Approved for Use in Children Due to Lack of Efficacy

HPRA IMF Article September 2019

通知日:2019/09/09

https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/hpra-article-in-imf_september-2019.pdf?sfvrsn=0

(抜粋)

12歳未満の急性悪心・嘔吐の小児患者を対象としたプラセボ対照試験において, domperidone を経口補液に上乗せして使用した群と, プラセボを上乗せした群との間で, 有効性の差は見出されなかった。

この試験結果にもとづき, domperidoneを含有する医薬品^Aすべてについて, 適応を成人, および12歳を超えてかつ体重が35 kg以上の青少年に限定する。



◇小児集団での薬効欠如

2014年にEMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Bが, domperidone含有医薬品の安全性についてレビューを行った。その時点では, 小児での悪心・嘔吐の症状緩和のための使用を支持するデータは限られていたため, 小児集団での有効性を裏付けるデータをさらに得るための試験が要請された。12歳未満の急性悪心・嘔吐の小児患者を対象としたプラセボ対照試験において, domperidoneを経口補液に上乗せして使用した群と, プラセボを上乗せした群との間で, 有効性の差は見出されなかった。したがって, domperidone含有医薬品の製品情報は, 小児での適応を削除して改訂される予定である。

◇製品情報にもとづき安全に使用すること

2014年の安全性レビューの完了後, ベネフィット/リスク・バランスの改善と, 心臓の重篤有害事象のリスク低減のため, リスク最小化策が必要であると結論された。HPRAはこれまで, 2014年発行の Drug Safety Newsletter Edition 61^CでこのEUのレビューの結果について通知し, また2017年に

^A 現在アイルランドで承認を受けている製品は[‘Motilium’], [‘Domerid’]などがある。詳細は www.hpra.ie で検索できる。

^B Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^C <http://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/drug-safety-newsletter-issue-no-61-may-2014> (訳注)

Edition 81^Dで注意喚起を行っている。

◇適応について

- Domperidoneの適応は、成人、および12歳を超えてかつ体重が35 kg以上の青少年での悪心・嘔吐の症状緩和に限定する。

◇禁忌について

以下の場合、domperidoneの使用は禁忌である。

- 中等度～重度の肝機能障害のある患者
- 心伝導間隔延長(特にQTc間隔延長)のあることが分かっている患者
- うっ血性心不全など、心臓の基礎疾患のある患者
- 著しい電解質障害のある患者
- QT延長を引き起こす医薬品^Eとの併用
- CYP3A4を強力に阻害する医薬品との併用(併用薬にQT延長作用があるか否かを問わない)

◇用量および使用期間の制限への注意喚起

- 成人、および12歳を超えてかつ体重が35 kg以上の青少年において、24時間の最大推奨用量は30 mgである(投与間隔: 10 mgを1日最大3回)。
- Domperidoneは、最小有効用量を可能な限り最短期間使用すべきである。
- 治療期間は通常、最長でも1週間を超えるべきではない。

関連情報

- 2019年5月に製造販売承認取得者(MAH)^Fから配布されたDHPC(医療従事者向けレター)^G(HPRA^Hの承認済み)は、HPRAのウェブサイトから入手可能である^I。

^D <http://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-81.pdf?sfvrsn=5> (訳注)

^E Domperidone は、QT 延長作用のある医薬品との併用は禁忌である。ただし、apomorphine (QT 延長作用を有する)との併用については、ベネフィットがリスクを上回り、かつ apomorphine の SmPC に記載された、併用に関する注意事項に厳密に従う場合は禁忌とはしない。

^F marketing authorisation holder

^G Direct Healthcare Professional Communication

^H Health Products Regulatory Authority (アイルランドの医療製品規制庁)

^I <https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---domperidone-containing-products.pdf?sfvrsn=0> (訳注)

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.07 (2014/03/26)R03(「Domperidone: 使用制限をPRACが勧告」)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/07140326.pdf>

薬剤情報

◎Domperidone [ドンペリドン(JP), ドパミンD2受容体遮断薬, 制吐薬, 消化管運動改善薬]

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