

医薬品安全性情報 Vol.11 No.13 (2013/06/20)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

I. 各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Zolpidem 含有製品:新たな推奨用量, および徐放性製剤服用翌日の活動障害に関する添付文書改訂2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2013年4月)3

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬:併用のリスクについてレビュー開始6
- [‘Diane 35’]とジェネリック製品:一部の患者ではベネフィットがリスクを上回る8
- フタル酸エステルおよびパラベン:ヒト用医薬品添加物としての使用に関する新たな推奨(パブリックコメント募集)10

注1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注2) 医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.11 (2013) No.13 (06/20) R01

【 米FDA 】

●Zolpidem 含有製品:新たな推奨用量, および徐放性製剤服用翌日の活動障害に関する添付文書改訂

FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR

Drug Safety Communication

通知日:2013/05/14

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm352085.htm>

この情報は、2013年1月10日付FDA Drug Safety Communication^Aの更新情報である。



FDAは2013年5月14日、広く処方されている不眠症治療薬のzolpidem製品(['Ambien'], ['Ambien CR'], ['Edluar'])について、新たな推奨用量に関する記載を追加する添付文書改訂を承認したことを、広く一般に通知する。これらの医薬品について、服用した翌朝の活動障害のリスクが認識されたことから、FDAは今回の添付文書改訂を承認した。

またFDAは、不眠症治療薬のzolpidem徐放性製剤['Ambien CR']6.25 mgまたは12.5 mgの服用患者は、服用の翌日に運転や、十分な注意力を要するその他の活動をすべきではないと警告している。服用翌日も、zolpidemの血中濃度がこれらの活動に支障をきたすほど高い状態が続く可能性があるためである。この新たな勧告は、zolpidem徐放性製剤['Ambien CR']の添付文書の「警告および使用上の注意」、およびMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)に追加された。

この改訂した添付文書等には、FDAが以前、2013年1月付Drug Safety Communication^Aで通知した用量の推奨についても記載された。Zolpidem速放性製剤(['Ambien'], ['Edluar'])の推奨開始用量は、女性で5 mg, 男性で5 mgまたは10 mgである。Zolpidem徐放性製剤['Ambien CR']の推奨開始用量は、女性で6.25 mg, 男性で6.25 mgまたは12.5 mgである。低用量(速放性製剤で5 mg, 徐放性製剤で6.25 mg)で有効性を得られない場合は、速放性で10 mg, 徐放性で12.5 mgまで増量できる。しかし、高用量では服用の翌日に運転や十分な注意力を要する活動に支障をきたす可能性が高くなる。

医療従事者および患者は、['Ambien'], ['Ambien CR'], ['Edluar']^Bの最新の添付文書にアクセスできる。

^A 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.3 (2013/01/31)参照。

^B 各医薬品の最新の添付文書は、Drugs@FDA のサイトで検索できる。

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

薬剤情報

◎Zolpidem〔ゾルピデム酒石酸塩, Zolpidem Tartrate (JP), ω_1 (BZD₁) 受容体作用薬, 不眠症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※国内ではZolpidem徐放性製剤は販売していない。

Vol.11 (2013) No.13 (06/20) R02

【 米FDA 】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2013年4月)

2013 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—April

FDA MedWatch

通知日: 2013/05/14 (2013/5/28更新)

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm348021.htm>

この概要では, 各医薬品製剤の枠組み警告, 禁忌, 警告, 使用上の注意, 副作用, 患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリストを掲載している^A。

略号: BW (boxed warning): 枠組み警告, C (contraindications): 禁忌, W (warnings): 警告,

P (precautions): 使用上の注意, AR (adverse reactions): 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide), PI (Patient Information): 患者用情報,

PCI (Patient Counseling Information): 患者カウンセリング情報

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Pradaxa (Dabigatran Etexilate Mesylate) Capsules	○		○	○	○	MG
Ambien (Zolpidem Tartrate) Tablets		○	○	○	○	
Ambien CR (Zolpidem Tartrate) Extended-release Tablets		○	○	○	○	
Atacand (Candesartan Cilexetil) Tablets		○	○	○	○	

^A FDA の本サイトからは, 各医薬品名をクリックすることにより, 各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは, 改訂された項目と小見出しや, 枠組み警告, 禁忌, 警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Atacand HCT (Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazide) Tablets		○	○	○	○	
Boniva (Ibandronate) Injection		○	○	○	○	
Dificid (Fidaxomicin) Tablets		○	○	○		
Jalyn (Dutasteride and Tamsulosin Hydrochloride) Capsules		○	○	○	○	PI
Actemra (Tocilizumab) Injection			○	○		
Amrix (Cyclobenzaprine Hydrochloride) Extended-Release Capsules			○	○		
Atripla (Efavirenz, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate) Tablets			○	○		
Coartem (Artemether/Lumefantrine) Tablets			○	○		
Edluar (Zolpidem Tartrate) Sublingual Tablets			○	○		
Emtriva (Emtricitabine) Capsules and Oral Solution			○	○		PPI
Flexeril (Cyclobenzaprine Hydrochloride) Tablets			○	○	○	
Incivek (Telaprevir) Film Coated Tablets			○	○		
Juxtapid (Lomitapide) Capsules			○	○		
Nulojix (Belatacept) Intravenous Injection			○	○		
Qualaquin (Quinine Sulfate) Capsules			○	○		
Samsca (Tolvaptan) Tablets			○	○	○	MG
Seroquel (Quetiapine Fumarate) Tablets			○	○		
Seroquel XR (Quetiapine fumarate) Extended-release Tablets			○	○		
Simponi (Golimumab) Injection			○	○		
Supprelin LA (Histrelin Acetate) Subcutaneous Implant			○	○	○	
Victoza (Liraglutide [rDNA origin]) Injection			○	○		
Viread (Tenofovir Disoproxil Fumarate) Tablets and Oral Powder			○	○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Actonel (Risedronate Sodium) Tablets <i>*Bisphosphonate Drugs</i>				○	○	
Actonel with Calcium (Risedronate Sodium with Calcium Carbonate) Tablets <i>*Bisphosphonate Drugs</i>				○	○	
Atelvia (Risedronate Sodium) Delayed-release Tablets <i>*Bisphosphonate Drugs</i>				○	○	
Binosto (Alendronate Sodium) Effervescent Tablets <i>*Bisphosphonate Drugs</i>				○	○	
Boniva (Ibandronate Sodium) Tablets <i>*Bisphosphonate Drugs</i>				○	○	
Cogentin (Benztropine Mesylate) Injection				○		
Didronel (Itidronate Disodium) Tablets <i>*Bisphosphonate Drugs</i>				○	○	
Fosamax (Alendronate Sodium) Tablets and Oral Solution <i>*Bisphosphonate Drugs</i>				○	○	
Fosamax Plus D (Alendronate Sodium/Cholecalciferol) Tablets <i>*Bisphosphonate Drugs</i>				○	○	
Rebif (Interferon Beta-1a) Injection				○		
Aldurazyme (Laronidase) Solution for Intravenous Infusion					○	
Avodart (Dutasteride) Gelatin Capsules					○	
Differin (Adapalene) Lotion					○	
Doribax (Doripenem) For Injection					○	
Famvir (Famciclovir) Tablets					○	
Sonata (Zaleplon) Capsules					○	
Stelara (Ustekinumab) Injection					○	
Tyvaso (Treprostinil) Inhalation Solution					○	
Vantas (Histrelin Acetate) Subcutaneous Implant					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Vimpat (Lacosamide) Tablets, Injection and Oral Solution					○	
Xeomin (Incobotulinumtoxin A) for Injection					○	
Zenpep (Pancrelipase) Delayed-release Capsules					○	PCI

参考情報

*Bisphosphonate Drugs

ビスホスホネート系薬剤に関連する顎骨壊死について、「使用上の注意」および「副作用」の表示を改訂(顎骨壊死のリスクは、ビスホスホネート系薬剤への曝露期間に伴い上昇する可能性がある)。

Vol.11 (2013) No.13 (06/20) R03

【 EU EMA 】

●レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬:併用のリスクについてレビュー開始

Review started of combined use of renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents

Referral

通知日:2013/05/16

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Renin-angiotensin_system_\(RAS\)-acting_agents/human_referral_prac_000026.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Renin-angiotensin_system_(RAS)-acting_agents/human_referral_prac_000026.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

EMAは、高血圧およびうっ血性心不全の治療で、レニン-アンジオテンシン系の異なる段階を阻害する医薬品を併用するリスクについて、レビューを開始した。RASは、血圧および体内の水分量をコントロールするホルモン系であり、この系に作用する医薬品は「RAS阻害薬」と総称される。

このレビューは、数種のRAS阻害薬を併用した場合、RAS阻害薬単剤と比較して、高カリウム血症、低血圧、腎不全のリスクが上昇する可能性に対する懸念が生じたために開始された。また、複数のRAS阻害薬を併用しても単剤使用と比較して全死亡が低下しない可能性がある。このエビデンスは、最近*British Medical Journal*誌に発表されたメタアナリシス(33の臨床試験、患者68,000人以上)¹⁾を含むいくつかの公表文献にもとづいている。

RAS阻害薬には3つの主要なタイプとして、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB, サルタン系薬とも呼ばれる)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、直接的レニン阻害薬(aliskirenなど)がある。

EMAは以前にaliskiren含有医薬品のレビューを行い、aliskirenとACE阻害薬またはARBの併用で心臓や血管または腎臓への副作用のリスクが上昇する可能性があるとして2012年2月に結論した*1。今回のレビューはこのレビューに続くものである。EMAのCHMP(医薬品委員会)は、aliskirenと、ACE阻害薬またはARBの併用は、いかなる患者についても推奨せず、糖尿病患者または中等度～重度の腎障害の患者ではリスクが高いため禁忌とすべきであると判断した。

EMAは、高血圧およびうつ血性心不全の治療におけるRAS阻害薬併用のベネフィット/リスク・バランスに、最新の入手可能なエビデンスが影響を及ぼすかについて評価する予定である。

◇レビューの手続きについて

RAS阻害薬のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、イタリア医薬品庁(AIFA)^Aからの要請で開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC^B)がこのレビューを実施中であり、一連の勧告を行うことになっている。PRACの勧告はその後、ヒト用医薬品に関わるすべての問題を担当するCHMP(医薬品委員会)^Cに送られ、最終的見解が採択される。

文 献

- 1) Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials, Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH, *BMJ*, 2013 Jan 28; 346:f360.

・医薬品安全性情報【文献情報】Vol.11 No.09 (2013/04/25)

参考情報

*1:EMAは2012年2月17日付で、aliskirenに関して禁忌と警告を追加するよう勧告した。

医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.10 No.06 (2012/03/15)を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.12 (2012/06/07)

^A L'Agenzia Italiana del Farmaco

^B Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18

^C Committee for Medicinal Products for Human Use

Vol.11 (2013) No.13 (06/20) R04

【 EU EMA 】

●[‘Diane 35’]とジェネリック製品:一部の患者ではベネフィットがリスクを上回る

Benefits of Diane 35 and generics outweigh risks in specific patient group

Press release, Referral

通知日:2013/05/17

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001790.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/05/WC500143490.pdf

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aは, cyproterone acetate 2 mg/ ethinylestradiol 35 µg[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品について, 血栓塞栓症のリスク最小化策を講ずるよう勧告した。



PRACは, cyproterone acetate 2 mg/ ethinylestradiol 35 µg[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品について, 血栓塞栓症のリスクを最小化するための対策を講じた場合に限り, ベネフィットがリスクを上回ると結論した。[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品は, 出産可能年齢の女性でのアンドロゲン感受性に関係した中等度～重度のざ瘡および/または男性型多毛症の治療のみに使用するべきである。さらに, [‘Diane 35’]のざ瘡への使用は, 他の治療法(局所治療や経口抗生物質など)が奏効しなかった場合にのみ行うべきである。

[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品はホルモン避妊薬であるため, 女性は他のホルモン避妊薬と併用すべきではない。女性が[‘Diane 35’]またはそのジェネリック製品を他のホルモン避妊薬と併用した場合, 高用量のエストロゲンに曝露され, 血栓塞栓症のリスクが高まる。

PRACの勧告は今後, CMDh^B(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)によって検討される予定である*¹。

[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品の使用に伴う静脈血栓塞栓症のリスクは低く, よく知られており, 製品情報にはこのリスクについて患者や処方者に注意喚起するための警告が記載されている。

この欧州規模のレビューは, フランスの医薬品規制機関であるANSM^Cが[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品の国内での販売承認停止を予定していると発表した後に, ANSMの要請で開始された。この要請は, 同薬についてANSMが国内で行ったベネフィット/リスク・レビューの結果を受けたものであった。このレビューで, 重篤な血栓塞栓事象が発生していることや, 避妊薬としてのみの使用(適応外使用)が広く行われている実態が明らかになった。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

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

^C Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

PRACは、入手し得るすべてのデータにもとづき、[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品は、同薬を適応とする疾患を持つ女性向けの治療選択肢と位置付けられると結論した。またPRACは、同薬の使用に伴う血栓塞栓症への対応を強化し、リスクを最小化するため、さらなる対策を講ずる必要性を認めた。

◇リスク管理活動

PRACは、[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品について、患者および医療従事者向けの新たな禁忌と警告の追加を推奨した。

PRACはまた、早期の診断と適切な治療を行えるよう、血栓塞栓症のリスクや徴候・症状への認識を高める活動を実施するよう推奨した。この活動には、リスクや徴候・症状について確実に話し合われるよう、血栓塞栓症のリスクを説明した処方者および患者向けの教育資料(例えば、処方者用チェックリスト)の作成などが含まれる。

PRACはさらに、製品情報が上記のように変更された後の処方パターンを評価する前向き医薬品使用実態調査や、リスク最小化策の有効性を評価する市販後安全性研究など、医薬品安全性監視活動の強化も推奨した。

◇レビューに関する追加情報

[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品は、加盟国において長年各国レベルで承認されており、欧州各地で広く使用されている。しかし、本レビューの時点で、承認されている適応は加盟国間で異なっている。

PRACはレビューに際し、欧州での市販後データや他の公表文献にもとづき、[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品の使用に伴う血栓塞栓症のリスクに関して入手し得るすべてのデータを評価した。またEMAは、レビューに関連性のあるデータを提出するよう関係者(医療従事者、患者団体、一般市民など)に呼び掛けた。8つの関係者・団体からデータが提出され、評価に反映された。患者代表を含む専門家グループも召集され、レビューへの助言を行った。

参考情報

*1:EMAは2013年5月30日付で、ベネフィットが上回るとのPRACの今回の推奨をCMDhが支持したことを通知した。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_01801.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Referralのサイト:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone-_and_ethinylestradiol-containing_medicines/human_referral_prac_000017.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

※英国では2013年5月30日付で、EMAから出された今回のPRACの推奨についてMHRAのウェブサイトで通知している。

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON282763>

※カナダでもレビューが行われ、Health Canadaは2013年5月17日付で、[‘Diane-35’]の適応内使用ではベネフィットが引き続きリスクを上回っていると報告している。

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/29283a-eng.php>

※豪TGAも2013年5月30日付で、同様の通知を行っている。

<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-diane-35-130205.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.06 (2013/03/14), 【英MHRA】Vol.1 No.30 (2003/10/31), 【カナダHealth Canada】Vol.1 No.02 (2003/04/16), Vol.3 No.10 (2005/05/26), 【WHO】Vol.3 No.2 (2005/01/27)

薬剤情報

◎Cyproterone〔酢酸シプロテロン, Cyproterone Acetate (JAN), 抗男性ホルモン薬〕海外:発売済

◎Ethinylestradiol〔エチニルエストラジオール (JP), 卵胞ホルモン剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.13 (06/20) R05

【 EU EMA 】

●フタル酸エステルおよびパラベン A:ヒト用医薬品添加物としての使用に関する新たな推奨(パブリックコメント募集)

New recommendations on the use of phthalates and parabens as excipients in human medicines released for public consultation

News

通知日:2013/05/08

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001784.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAは2013年5月8日、フタル酸エステルの使用に関するガイドライン(案)*¹, およびヒト用医薬品添加物としてのパラベンの使用に関する見解(案)*²を公表した。これらの文書には予防的な措置を求める勧告が含まれている。

フタル酸エステルは、経口薬などの製品中に添加物として広く使用されている合成化学物質である。EUで承認された医薬品中に最も一般的に使用されているフタル酸エステルは、フタル酸ジブチル (DBP)^B, フタル酸ジエチル (DEP)^C, ポリビニルアセテートフタレート

A フタル酸エステル, パラベンは、日本においても医薬品添加物として用いられている。

B dibutyl phthalate

C diethyl phthalate

(PVAP)^D, セラセフェート(酢酸フタル酸セルロース, CAP)^E, ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート(HPMCP)^Fである。

文献中の動物実験データから、ある種のフタル酸エステルが、その内分泌攪乱作用との関連で生殖と発達に影響を及ぼすことが示されている。

EMAのCHMP(医薬品委員会)^Gはデータをレビューし、動物実験でフタル酸エステルのDBP, DEP, PVAPによる生殖や発達への有害作用が観察されたと結論した。臨床上のエビデンスはないが、CHMPは予防的な措置として、ヒト用医薬品におけるこれらのフタル酸エステルの含有量の制限を推奨した。1日許容曝露量^HをDBPで0.01 mg/kg/日, DEPで4 mg/kg/日, PVAPで2 mg/kg/日とすることが提案されている。また、現在販売されている医薬品について、1日許容曝露量に関するこの要件を実施するための移行期間を設けることが提案されている。

またCHMPが、ヒト用医薬品中のCAPまたはHPMCPについて、ヒトでの安全性に関するリスクを示すデータが現時点ではないことを指摘した。

医薬品中の添加物としてのパラベンに関する見解(案)は、最も一般的に使用されているパラベンであるパラオキシ安息香酸メチル(メチルパラベン)^I, パラオキシ安息香酸プロピル(プロピルパラベン)^Jに焦点を当てており、CHMPは、入手可能な動物実験データからは、ヒトにおけるこれらの物質のリスクは示唆されていないと結論した。しかし、2歳未満の小児でのパラオキシ安息香酸プロピルのリスクを評価するためには、詳細なデータが必要である。したがって、この年齢層でのパラオキシ安息香酸プロピル含有医薬品の使用については、これらの医薬品による治療の必要性とリスクの可能性とを比較考量し、ケースバイケースで判断する必要がある。

上記のフタル酸エステルのガイドラインおよびパラベンに関する見解については、2013年10月までパブリックコメントを募集している。

*1: Draft guideline on the use of phthalates

http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500143140&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

*2: Reflection paper on the use of parabens as excipients in human medicines

http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500143139&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

^D polyvinyl acetate phthalate

^E cellulose acetate phthalate

^F hydroxypropyl methylcellulose acetate phthalate

^G Committee for Medicinal Products for Human Use

^H permitted-daily-exposure: PDE

^I methylparaben

^J propylparaben

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子