

医薬品安全性情報 Vol.12 No.21 (2014/10/09)

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>

←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年8月)2

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

- Drug Safety Update Vol.8, No. 2, 2014
 - Denosumab: 顎骨壊死のリスク最小化, および低カルシウム血症のモニタリング—最新の推奨4
- スマートフォンやソーシャルメディアを医薬品安全性情報のために活用する EU の革新的プロジェクトを英国規制機関が主導7

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 35 No.3
 - Lithium: 副甲状腺機能亢進症および高カルシウム血症のリスク9
 - Omeprazoleと, citalopramもしくはescitalopramとの薬物相互作用11

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

- Nicorandil[‘Ikorel’]: 重篤な潰瘍などの有害事象のリスクに関する助言13

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。

各国規制機関情報

Vol.12(2014) No.21(10/09) R01

【 米FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2014年8月)

2014 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—August

FDA MedWatch

通知日:2014/09/15

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm413266.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
Eliquis (apixaban) tablets for oral use	○		○	○		
Estring (estradiol vaginal ring)	○	○	○	○		PI
Zohydro ER (hydrocodone bitartrate) extended-release capsules, for oral use, CII	○		○	○	○	PCI/MG
Adenoscan (adenosine) injection, for intravenous use			○	○	○	PCI
Axert (almotriptan malate) Tablets for Oral Use			○	○	○	PCI/PI
Ellelyso (taliglucerase alfa) for injection, for intravenous use			○	○	○	
Inlyta (axitinib) tablets for oral administration			○	○		PCI
Keppra XR (levetiracetam) extended-release tablets, for oral use			○	○	○	
Nicorette (nicotine polacrilex) Gum[OTC]			○			
Omnitrope (somatropin [rDNA origin] injection), for SUBCUTANEOUS use			○	○		
Radiogardase (Prussian Blue Insoluble) capsules, for oral use			○	○	○	PCI

^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
Requip XL (ropinirole) tablet, extended release for oral use			○	○	○	PCI
Vectibix (panitumumab) Injection for intravenous infusion			○	○	○	
Zemplar (paricalcitol) capsules			○	○	○	
Zyban (bupropion hydrochloride) Sustained-Release Tablets, for oral Use			○	○	○	PCI/ MG
Farxiga (dapagliflozin) tablets, 5 mg and 10 mg				○		
Ifex (ifosfamide) for Injection				○		
Intelence (etravirine) 200 mg, 100 mg, and 25 mg tablets				○		
Juxtapid (lomitapide) capsules, for oral use				○		
Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use				○		
Sylatron (peginterferon alfa-2b) for injection, for subcutaneous use				○		MG
Stavzor (valproic acid) Delayed Release Capsules, for oral use				○	○	
Vimpat (lacosamide) Tablet, Film Coated for Oral use, CV Vimpat (lacosamide) Injection for Intravenous use, CV Vimpat (lacosamide) Oral Solution, CV				○		
Avastin (bevacizumab) Solution for intravenous infusion					○	
Emend (aprepitant) capsules					○	
Emend (fosaprepitant dimeglumine) for Injection					○	
Halaven (eribulin mesylate) Injection For intravenous administration					○	
Keppra (levetiracetam) tablets, for oral use Keppra (levetiracetam) oral solution					○	
Keppra (levetiracetam) injection for intravenous use					○	
Zostavax (Zoster Vaccine Live)					○	PPI
Actoplus MET (pioglitazone and metformin hydrochloride) tablets for oral use						MG
Zorvolex (diclofenac) capsules						MG

Vol.12 (2014) No.21 (10/09) R02

【 英MHRA 】

●Denosumab:顎骨壊死のリスク最小化, および低カルシウム血症のモニタリング—最新の推奨

Denosumab: minimising the risk of osteonecrosis of the jaw; monitoring for hypocalcaemia - updated recommendations

Drug Safety Update Vol. 8, No. 2, 2014

通知日:2014/09/25

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con457635.pdf>

Denosumabの使用は, 顎骨壊死 (ONJ)^Aのリスク, および低カルシウム血症のリスクと関連がある。ONJのリスクを低減するため, denosumabによる治療の開始前に, 歯科検診と適切な歯科予防処置を行うことを今後推奨する。この推奨は, 癌治療のためdenosumab 120 mgの使用が検討されているすべての患者, およびONJのリスク因子を有し, かつ骨粗鬆症治療のためdenosumab 60 mgの使用が検討されている患者に適用される(下記参照)。患者に対し, 口腔衛生管理を十分行い, 口腔内に何らかの症状が発現した場合には報告するよう, 指示すること。

腎機能障害の程度に従い, 低カルシウム血症のリスクも高まる。適応に応じて下記の要領でカルシウム濃度をモニターし, 低カルシウム血症の症状が発現した場合には報告するよう患者に指示すること(「医療従事者への助言」の項を参照)。



Denosumab 120 mg注射液(「Xgeva」)は, 固形癌骨転移のある成人患者での骨格関連事象(病的骨折, 骨への放射線照射, 脊髄圧迫, 骨の外科手術など)の予防のため, 4週毎に1回投与される。

Denosumab 60 mg注射液[「Prolia」]は, 閉経後の骨粗鬆症の女性で骨折のリスクの高い患者に, 6カ月毎に1回投与される。また[「Prolia」]は, 前立腺癌の男性でホルモン遮断療法を受けている骨折リスクの高い患者の骨喪失の治療も適応とする。

◇顎骨壊死について

顎骨壊死(ONJ)は, 癌の治療のためdenosumab 120 mgを投与されている患者でよくみられている既知の副作用である。ONJの主なリスク因子は下記の通りである。

- 喫煙
- 高齢
- 口腔衛生管理不良
- 侵襲的歯科処置(抜歯, 歯科インプラント埋込み, 口腔外科手術など)
- 併存疾患(歯科疾患, 貧血, 凝血異常, 感染症など)

^A osteonecrosis of the jaw

- 進行癌
- ビスホスホネート系薬での治療歴
- 併用している療法(化学療法, 血管新生を阻害する生物学的製剤, 副腎皮質ステロイド, 頭頸部への放射線療法など)

臨床試験においては, denosumab 120 mgの曝露期間に応じてONJ発生率が上昇した。患者・年で調整したONJ(確定診断例)の発生率は, 治療1年目で1.1%, 2年目で3.7%, それ以降は年あたり4.6%であった。歯科に関して特定のリスク因子のある患者(ONJの既往のある患者, 口腔外科手術後でまだ回復していない患者など)は, 臨床試験から除外されていた。

実際の臨床現場では, 骨粗鬆症治療のためdenosumab 60 mgを投与されていた患者でのONJの症例がまれにみられている。最も一般的なリスク因子は, 侵襲的歯科処置, ビスホスホネート系薬での治療歴, および65歳を超えていることであった。

現在までにMHRAは, denosumab 120 mgを投与された患者9例, denosumab 60 mgを投与された患者12例, denosumabの用量が不明であった患者5例について, ONJ症例のYellow Card報告^Bを受けている。

このエビデンスにもとづき, 治療前に歯科検診と適切な歯科予防措置を行う必要性に関し, 推奨が改訂された(下記参照)。

◇低カルシウム血症について

Denosumabは, 低カルシウム血症のリスクとも関連がある。このリスクは腎機能障害の程度に従い高くなる。(Drug Safety Update 2012年10月号参照^C)。低カルシウム血症はdenosumabによる治療開始後数週間以内に発現することが多いが, それ以降にも起こり得る。したがって, カルシウム濃度のモニタリングに関する推奨が改訂された(下記参照)。

現在までにMHRAは, denosumab 120 mgを投与された患者23例, denosumab 60 mgを投与された患者37例, denosumabの用量が不明であった患者6例について, 低カルシウム血症のYellow Card報告^Bを受けている。

◇医療従事者への助言

◇顎骨壊死(ONJ)に関する助言

ONJのリスク低減のため, 使用上の注意に関して以下の推奨を行う。

Denosumab 120 mg(癌の適応)

- すべての患者に対し, denosumab 120 mgの使用開始前に, 歯科検診と適切な歯科予防処置を今後推奨する。
- 歯または顎の手術を要する患者や, 口腔外科手術後まだ回復していない患者では, denosumab 120 mgの使用を開始しないこと。

^B Yellow Card 有害反応報告システムについては, 医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.12 No.17(2014/08/14)を参照。(訳注)

^C <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199560>

Denosumab 60 mg (骨粗鬆症の適応)

- Denosumab 60 mgの使用開始前に、ONJのリスク因子について確認すること。リスク因子のある患者では、歯科検診と適切な歯科予防処置を今後推奨する。

すべての患者に対し、口腔衛生管理を十分行い、歯の定期検診を受けるよう指示すること。また、歯のぐらつき、歯痛、腫脹などの症状が発現した場合は直ちに医師または歯科医に報告するよう促すこと。

◇低カルシウム血症に関する助言

今後、カルシウム濃度を以下の要領でモニタリングすべきである。

Denosumab 120 mg (癌の適応)

- 以下の時点でカルシウム濃度をチェックすること：
 - 初回投与前
 - 初回投与後2週間以内
 - 低カルシウム血症が疑われる症状が現れた時
- 低カルシウム血症のリスク因子のある患者(重度の腎機能障害、クレアチニン・クリアランスが30 ml/分未満など)では、カルシウム濃度のモニタリング回数を増やすことを検討すること。

Denosumab 60 mg (骨粗鬆症の適応)

- 以下の時点でカルシウム濃度をチェックすること：
 - 毎投与前
 - 低カルシウム血症のリスク因子のある患者(重度の腎機能障害、クレアチニン・クリアランスが30 ml/分未満など)では、初回投与後2週間以内
 - 低カルシウム血症が疑われる症状が現れた時

すべての患者に対し、低カルシウム血症の症状(筋の痙縮、ピクピクした動き、痙攣、あるいは手指、足指、口囲のしびれ感、ピリピリ感など)があれば担当医に報告するよう指示すること。

関連情報

- 2014年8月26日付発行の医療従事者向け情報:

Denosumab 60 mgに関する情報

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/commsic/documents/drugsafetymessage/con454359.pdf>

Denosumab 120 mgに関する情報

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/commsic/documents/drugsafetymessage/con454360.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.11 No.07 (2013/03/27), 【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.15 (2012/07/19),

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.14 (2010/07/05)

薬剤情報

◎Denosumab[{{デノスマブ(遺伝子組換え)}, {Denosumab (Genetical Recombination)} (JAN), 抗RANKL(receptor activator for nuclear factor-κB ligand)ヒトIgG2モノクローナル抗体製剤, 骨吸収抑制薬] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.12 (2014) No.21 (10/09) R03

【英MHRA】

●スマートフォンやソーシャルメディアを医薬品安全性情報のために活用する EU の革新的プロジェクトを英国規制機関が主導

UK regulator leads innovative EU project on the use of smartphones and social media for drug safety information

Press release

通知日:2014/09/05

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-po/documents/news/con454335.pdf>

英国MHRAは、医薬品有害反応疑い症例の情報を収集する新たな方法を開発するための3年プロジェクトにおいて、欧州の医薬品規制当局、アカデミア、製薬業界の組織からなるコンソーシアムを主導している。

このプロジェクトはWEB-RADRと呼ばれ、スマートフォン、アプリ、ソーシャルメディアを介しての医薬品や健康に関する意見交換が急速に広まっていることに対応したものである。

WEB-RADRは、医療従事者や一般市民が欧州の各国規制当局に医薬品有害反応疑い症例を報告するためのモバイルアプリの開発に取り組む予定である。また、誰もが利用できるソーシャルメディアデータを、潜在的な医薬品安全性問題の特定に活用する可能性について検討する予定である。このプロジェクトで用いるすべてのソーシャルメディアデータは、データの機密性保護のために適切な匿名化が行われる。

このアプリは、医薬品有害反応疑い症例の報告に加えて、患者、臨床医、介護者に正確で時宜を得た最新の医薬品情報を提供するためのプラットフォームとしても機能すると考えられる。

WEB-RADRでは、医薬品の安全性モニタリングのためのこれらの新たなツールが有用かを検討する予定である。このような検討は、既存のシステムと並行してこれらのツールをどのように利用す

るかについて、医薬品規制当局や製薬業界への国際的に通用する推奨を策定するのに役立つであろう。

このプロジェクトは、欧州委員会 (EC) と欧州製薬団体連合会 (EFPIA) の官民パートナーシップである革新的医薬品イニシアティブを通じて助成を受けている。

MHRA 医薬品ビジランス・リスク管理部^Aの Group Manager である Mick Foy は、次のように述べている。「患者および医療従事者によるスマートフォンやタブレットの使用が増加していることから、規制当局が医薬品有害反応報告を確実に受け取るために、アクセスや入力が容易な報告フォームをこれらのプラットフォームに提供する必要性が生じている」。

Foy 氏はさらに、「近年では Facebook, Twitter, 専門家による数多くのサイトやブログなどのソーシャルメディアプラットフォームの発展により、多くの人が自身の医療上の経験をインターネット上で公開するようになった。公開されているこのようなデータを適切に活用すれば、承認後医薬品の安全性モニタリングに役立つ極めて貴重な情報源となる可能性がある。WEB-RADR は、これらのリソースを倫理的、科学的に活用する方法に関連して、医薬品安全性モニタリングについての国際的な推奨を行う予定である」と述べた。

注:

1. 革新的医薬品イニシアティブ (Innovative Medicines Initiative: IMI)^B は、患者にとってより良い安全な医薬品の開発を早めることを目的とした、欧州最大の官民イニシアティブである。IMI は、欧州での製薬イノベーションを強化するため、共同研究プロジェクトの支援や、産学専門家のネットワークの形成を行っている。

参考情報

※米国においても、医薬品安全性情報の収集にソーシャルメディアを活用する取り組みが進んでいる。“MEDWATCHER”は、ボストン小児病院とハーバード大学医学部によるプロジェクトで、FDA の医療機器・放射線保健センターが協力している。MEDWATCHER では、医薬品、医療機器、ワクチン等の使用者が、副作用と考えられる事象を、スマートフォン等のアプリを通じて容易に報告することができる。

MEDWATCHER のページ: <https://medwatcher.org/about>

^A Vigilance and Risk Management of Medicines division

^B <http://www.imi.europa.eu/>

Vol.12 (2014) No.21 (10/09) R04

【NZ MEDSAFE】

●Lithium: 副甲状腺機能亢進症および高カルシウム血症のリスク

Hyperparathyroidism and Hypercalcaemia with Lithium Treatment

Prescriber Update Vol.35 No.3

通知日: 2014/09/05

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2014LithiumTreatment.htm>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20Sept%202014.pdf>

◇重要なメッセージ

- Lithiumによる長期治療を受けている患者のうち最大10%に、高カルシウム血症が発現している。
- Lithiumを使用中の患者では、少なくとも年1回は血清カルシウム濃度を測定すべきである。
- カルシウム濃度が上昇している患者では、副甲状腺ホルモン濃度を測定すべきである。
- カルシウム濃度と副甲状腺ホルモン濃度がともに上昇している患者には、専門医による治療を受けるよう指示すべきである。
- カルシウム濃度のみ高い患者では、濃度が11 mg/dLを超えない間は緊密にモニタリングを行い、超えた場合はlithium治療を中止すべきである。



Lithium関連の副甲状腺機能亢進症(LAH)^Aは、1973年に初めて文献に取り上げられた¹⁾。しかし、lithiumが副甲状腺機能亢進症を引き起こすのか、あるいはlithiumを使用することにより基礎疾患の副甲状腺機能亢進症が顕在化するのかは、不明である¹⁾。Lithiumを使用中の患者では、明白な副甲状腺機能亢進症から、副甲状腺ホルモン濃度が正常値の高カルシウム血症に至るまで、カルシウム恒常性の異常はさまざまである¹⁾。

Lithiumを使用中の患者では、lithium関連の副甲状腺機能亢進症(LAH)^Aの有病率が4.3～6.3%と推定されており、これは一般集団での副甲状腺機能亢進症の有病率(1,000人あたり1～4人)より高い¹⁾。Lithiumによる長期治療を受けている患者の最大10%に、高カルシウム血症が発現している²⁾。

LAH患者は無症候性の場合が多いが、症状が報告されていた場合は、疲労、便秘、腎結石症、骨痛、腹痛などであった³⁾。LAH患者では、血清カルシウム濃度が正常値をやや上回る値から15 mg/dLを超える値の間が多い(検査法にもよるが、正常値は8.5～10.2 mg/dL)。これらの患者では、副甲状腺ホルモン濃度は正常高値から、正常値上限の数倍に至るまでさまざまである(検査法にもよるが、正常範囲は10～55 pg/ml)³⁾。LAHでは、孤発性の副甲状腺機能亢進症より、多腺性の報告症例が多い¹⁾。

Lithium治療を開始して1日後に高カルシウム血症が発現した例が報告されている。Lithium治療

^A lithium-associated hyperparathyroidism

を開始してから1～2カ月後に明白な副甲状腺機能亢進症が発現したという報告もある。Lithium治療の中止後に副甲状腺機能亢進症が発現した症例も報告されている¹⁾。

Lithiumを使用中の患者では、少なくとも年1回は血清カルシウム濃度を測定すべきである²⁾。異常値を示した患者や、家族歴など副甲状腺機能亢進症のリスク因子を有する患者では、モニタリング回数を増やすべきである²⁾。カルシウム濃度が上昇していた場合、血清副甲状腺ホルモン濃度を測定すべきである。血清副甲状腺ホルモン濃度も上昇していた場合、専門医による治療を受けるよう指示すべきである³⁾。

副甲状腺ホルモン濃度は正常であるが血清カルシウム値が11 mg/dLを超えている場合、lithium治療を中止すべきである³⁾。カルシウム濃度を毎週測定し、正常範囲に戻ったことを確認すべきである³⁾。

有効な代替治療が利用できない場合、lithium治療の再開を検討することがあるが、患者のカルシウム濃度を緊密にモニターしなければならない。モニタリングに関する推奨の詳細は、Medsafeのウェブサイトでlithiumのデータシートを参照すること^{B)}。

文 献

- 1) Szalat A, Mazeh H and Freund HR. 2009. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *European Journal of Endocrinology* 160: 317-323.
- 2) McKnight R, Adida M, Budge K. 2012. Lithium toxicity: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 379: 721-728.
- 3) Lehmann SW, Lee J. 2013. Lithium-associated hypercalcaemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? *Journal of Affective Disorders* 146: 151-157.

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.12 No.05 (2014/02/27)

薬剤情報

◎Lithium〔炭酸リチウム, Lithium Carbonate (JP), 双極性障害治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※LithiumはINNではなく、WHOのATC分類による表記。

^{B)} データシートの検索サイトは <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/dsform.asp>

Vol.12 (2014) No.21 (10/09) R05

【NZ MEDSAFE】

●Omeprazole と, citalopram もしくは escitalopram との薬物相互作用

Interaction Between Omeprazole and Citalopram/Escitalopram

Prescriber Update Vol.35 No.3

通知日:2014/09/05

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2014InteractionBetweenOmeprazoleCitalopramEscitalopram.htm>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20Sept%202014.pdf>

◇重要なメッセージ

- Omeprazole と, citalopram もしくは escitalopram^A (以下, citalopram/escitalopram) との間に, 薬物動態学のおよびまたは薬力学的相互作用が生じる可能性がある。
- 相互作用による有害事象の発現リスクを低減するため, omeprazole と併用する場合の citalopram の最大推奨用量は 20 mg/日 である。



薬物動態学のおよび薬力学的機序によって, 薬物相互作用が発生することがある。

Omeprazole および citalopram/escitalopram は, チトクローム P450 (CYP) 2C19 により代謝される。Omeprazole と citalopram の併用により, 患者の citalopram S 体 (光学異性体) への曝露量が 2 倍になった^{1), B}。Omeprazole と escitalopram の併用により, escitalopram の血漿中濃度が 50% 上昇した¹⁾。

Omeprazole と citalopram/escitalopram との薬物動態学的相互作用により, QT 延長のリスクが上昇する。高用量の citalopram は QT 延長のリスクに関連するためである²⁾。Omeprazole を使用中の患者では, citalopram の最大推奨用量は 20 mg/日 である³⁾。Escitalopram についても同様に, omeprazole を使用中の患者では用量の減量が必要と考えられる⁴⁾。

Omeprazole と citalopram/escitalopram はいずれも単独で低ナトリウム血症を引き起こすことがある。したがって, 両剤を併用した場合, 低ナトリウム血症のリスクが上昇する可能性がある。

有害反応モニタリングセンター (CARM)^C には, omeprazole と citalopram/escitalopram を併用している患者での低ナトリウム血症の症例が 6 例報告されている。そのうち 4 例では, omeprazole を含めた薬剤を長期間使用している患者で, ナトリウム値が正常値の下限近くであったところ, 新たに citalopram/escitalopram の併用を開始して 1 週間以内にナトリウム値が急激に低下した。1 例では, citalopram を長期間使用していた患者が omeprazole を併用し始めて 1 週間以内に重度の低ナトリウム血症を発現したが, citalopram の使用中止により回復した。低ナトリウム血症により, 1 人の患者に

^A Citalopram を光学分割した S 体が escitalopram である。(訳注)

^B R 体は影響を受けなかった。(omeprazole のニュージーランドのデータシートより。訳注)
www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/l/Loseccap.pdf

^C Centre for Adverse Reactions Monitoring

痙攣が、2人の患者に錯乱が発現した。患者の大半は高齢者であったが、高齢は低ナトリウム血症のリスク因子として知られている。

以上のことから、omeprazoleとcitalopram/escitalopramの併用治療は慎重に行うべきである。薬剤相互作用が疑われた症例はすべてCARMに報告すること。

関連資料

- 1) AstraZeneca Ltd. *Losec Modified Release Capsule Data Sheet*. 13 January 2014.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/l/Loseccap.pdf (accessed 28 July 2014)
- 2) Medsafe. 2012. Citalopram and Escitalopram - Similar Risk of QT Prolongation? *Prescriber Update* 33 (1): 3-4.
・医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.08 (2012/04/12)
- 3) Healthcare Logistics. *Cipramil Data Sheet*. 29 July 2013.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/c/cipramiltab.pdf (accessed 28 July 2014)
- 4) Mylan New Zealand Ltd. *Loxalate Data Sheet*. 3 April 2014.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/l/loxalatetab.pdf (accessed 28 July 2014)

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.09 (2012/04/26) , 【EU EMA】Vol.10 No.01 (2012/01/06)

薬剤情報

- ◎Citalopram〔シタロプラム, Citalopram Hydrobromide (USAN), SSRI〕海外: 発売済
- ◎Escitalopram〔エスシタロプラムシュウ酸塩, Escitalopram Oxalate (JAN), SSRI〕国内: 発売済
海外: 発売済
- ◎Omeprazole〔オメプラゾール (JP), {オメプラゾールナトリウム, Omeprazole Sodium} (JAN), プロトンポンプ阻害薬 (PPI)〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.12 (2014) No.21 (10/09) R06

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

●Nicorandil[‘Ikorel’]:重篤な潰瘍などの有害事象のリスクに関する助言

Nicorandil (Ikorel): Advice on the Risk of Serious Ulcerations or Related Events

通知日:2014/08/07

<http://www.hpra.ie/docs/default-source/3rd-party-documents/nicorandil-dhcp-final-signed-and-logo-05aug14.pdf?sfvrsn=0>

(Web掲載日:2014/08/13)

◆Sanofi社からの医療従事者向け情報

Sanofi社から、nicorandil[‘Ikorel’]の使用に伴う潰瘍形成や穿孔のリスクに関し、強化した警告を追加したことを通知するとともに、このリスクの管理方法に関するガイダンスを提供する。[‘Ikorel’]は狭心症の予防と管理を適応としている。本通知の目的は、処方者以外であっても[‘Ikorel’]の使用に関連した有害事象を診断できるようにするためである。

本通知は、Health Products Regulatory Authority^A(旧Irish Medicines Board)の合意の下で送付されている。

◇要約

- Nicorandilの有害反応として、消化管潰瘍、皮膚潰瘍、および粘膜潰瘍が知られている。また、結膜炎や、角膜および結膜の潰瘍形成も、ごくまれに報告されている。同一の患者で潰瘍が複数の部位に発生することもある。
- Nicorandilの使用に伴い、消化管潰瘍に続発した消化管出血も報告されている。Nicorandilと、acetylsalicylic acid (aspirin)もしくは副腎皮質ステロイドを併用している患者では、消化管の穿孔や出血などの重度合併症のリスクが高まる。これらの医薬品のいずれかとnicorandilとの併用を検討する場合には、慎重に行うべきである。
- 潰瘍が進行した場合、穿孔、瘻孔、膿瘍の形成に至ることがある。憩室性疾患を有する患者は、nicorandilによる治療中に、特に瘻孔形成や腸穿孔が生じるリスクが高いと考えられる。
- Nicorandilによる潰瘍は治療抵抗性であり、通常、nicorandilの退薬にのみ良好な反応を示す。したがって、これらの潰瘍が発現した場合、担当医の監督の下でnicorandilによる治療を永続的に中止すべきである。

^A アイルランドの医療関連製品の規制機関。(訳注)

これに対応して、製品概要 (SmPC)^Bおよび患者用情報リーフレット^Cが改訂された (Annex I^Dを参照)。

◇医療従事者への助言

- 患者に潰瘍形成のリスクについて知らせ、nicorandilの使用に伴い何らかの症状が発現した場合には担当の医療従事者に連絡する必要があることを伝えるべきである。
- Nicorandilにより治療中の患者に潰瘍が発現した場合は、発生部位を問わず、医師の監督の下で直ちにnicorandilの使用を中止すべきである。Nicorandil使用に伴うリスクを最小化するとともに、引き続き狭心症の症状を確実に管理・予防するためである。
- Nicorandilと、acetylsalicylic acidもしくは副腎皮質ステロイドとの併用を検討する場合には、慎重に行うべきである。
- 承認適応内では、nicorandilのベネフィットは引き続きリスクを上回っていると考えられる。

◇安全性懸念に関する詳細情報と勧告

市販後自発報告、文献での症例報告、臨床試験での報告、および1984年4月の販売開始時から2013年10月までの市販後サーベイランスなど、入手可能なデータの累積的レビューを行った結果、本情報を提供することとなった。

レビューの結果、nicorandilの使用に伴う消化管潰瘍やその関連事象の推定発生頻度はまれであり、nicorandilの使用に関連した結膜潰瘍や角膜潰瘍はごくまれであると結論した。まれとはいえ、nicorandilの使用に伴う消化管潰瘍の報告症例の約3分の2は重篤であった。穿孔、瘻孔、膿瘍、および出血の症例報告のほとんどでは、入院加療を要した。潰瘍が発生したその他の部位は、皮膚、陰部、眼などであった。同一の患者で、皮膚、粘膜、眼など、複数の部位に発現することがあり、同時に、あるいは順次発現する場合がある。市販後データでは、nicorandilと、acetylsalicylic acidもしくは副腎皮質ステロイドとの併用治療を受けた患者で、消化管の潰瘍、穿孔、および出血のリスクが高いことが示されている。憩室性疾患を有する患者は、nicorandilによる治療中に、特に瘻孔形成や腸穿孔が生じるリスクが高いと考えられる。

入手した情報によれば、nicorandilによる治療を開始してから潰瘍が形成されるまでの期間は、治療開始後まもなくから数年後まで幅がみられた。合併症のない場合、通常はnicorandilによる治療を中止することで潰瘍は治癒する。しかし、診断が遅れた場合は潰瘍が悪化し、膿瘍、穿孔、出血、あるいは瘻孔の発現に至るおそれがある。

潰瘍形成を引き起こす機序は不明である。

^B Summary of Product Characteristics

^C Patient information leaflet

^D 原文記事を参照。(訳注)

<http://www.hpra.ie/docs/default-source/3rd-party-documents/nicorandil-dhcp-final-signed-and-logo-05aug14.pdf?sfvrsn=0>

['Ikorel']の最新のSmPCは、IPHA^Eのウェブサイト^Fで閲覧できる。

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.6 No.15 (2008/07/24), 【豪TGA】Vol.6 No.13 (2008/06/26)

薬剤情報

◎Nicorandil [ニコランジル (JP), 硝酸剤, K⁺チャンネル開口薬, 狭心症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

^E Irish Pharmaceutical Healthcare Association

^F <http://www.medicines.ie/>

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子