



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)】

- 2015年7～9月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要 2
- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2015年12月FDA承認分) 4

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

- Drug Safety Update Volume 9, Issue 6, January 2016
 - Nicorandil[‘Ikorel’]:潰瘍合併症のリスクのため今後は狭心症の第二選択薬とする..... 6

【カナダHealth Canada】

- 経口フルオロキノロン系薬:網膜剥離のリスクを評価 9

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わ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○○○は当該国における商品名を示し、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。

各国規制機関情報

Vol.14 (2016) No.05 (03/10) R01

【 米FDA 】

●2015年7～9月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from July 1, 2015 to September 30, 2015

Surveillance

通知日:2016/01/21

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>

(抜粋)

本サイトでは、2007年9月27日以降に新薬承認申請(NDA)^Aおよび生物製剤承認申請(BLA)^Bにもとづき承認された医薬品に関し、FDAが受けた有害事象報告について、進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供している^C。

◇新たな安全性問題が特定された医薬品^D

製品の販売名 (有効成分)剤型 NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応	評価結果の概要	規制措置および進行中の 監視活動
Mirvaso (brimonidine tartrate) 外用ゲル NDA 204708 August 23, 2013	18歳以上の成人における酒さに伴う顔面の持続性(一過性ではない)紅斑の局所治療	有害事象報告から以下の4項目の安全性検討事項 ^E が特定された: ・過敏反応 ・潮紅, 紅斑, リバウンド効果 ・蒼白 ・α2アドレナリン受容体作動薬の薬理作用と一致する全身性作用	FDAは規制措置が必要か否か判断するため、左記の安全性検討事項 ^E の評価を継続する。
Brisdelle (paroxetine mesylate) カプセル NDA 204516 June 28, 2013	閉経に伴う中等度～重度の血管運動性症状の治療	体重増加の有害事象報告が特定された。	現時点で規制措置は要求されない。

^A New Drug Application

^B Biologics License Application

^C 市販後安全性評価は、承認から18カ月後、または使用者が1万人に達した時の、いずれか遅い時点で行われる。詳細は医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。(訳注)

^D 原文では1つの表であるが、ここでは「新たな安全性問題が特定された医薬品」および「新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品」を分けて別の表とした。(訳注)

^E potential safety issue

◇新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品^D

製品の販売名(有効成分)剤型 NDA/BLA番号 承認年月日
Breo Ellipta (fluticasone furoate/vilanterol trifenate合剤) 経口吸入用パウダー* NDA 204275 (NME) ^F May 10, 2013
Fetzima (levomilnacipran hydrochloride) 徐放カプセル NDA 204168 July 25, 2013
Minestrin 24 Fe [norethindrone acetate/ethinyl estradiolチュアブル配合錠(24錠)とferrous fumarate錠(4錠)の組み合わせ] NDA 203667 May 8, 2013
Suprax (cefixime) カプセル NDA 203195 June 1, 2012
Tivicay (dolutegravir) 経口錠 NDA 204790 (NME) August 12, 2013
Trokendi XR (topiramate) 経口徐放カプセル NDA 201635 August 16, 2013
Zohydro ER (hydrocodone bitartrate) 徐放カプセル NDA 202880 October 25, 2013
Zubsolv (buprenorphine hydrochloride/naloxone hydrochloride配合錠) 舌下錠(口腔内崩壊錠) NDA 204242 July 3, 2013

* 前回の「2015年4～6月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要」[医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.14 (2015/12/03)]がアップデートされ、この項目が追加されていたため、ここに追記した。(訳注)

^F New Molecular Entity: 新有効成分

Vol.14 (2016) No.05 (03/10) R02

【 米FDA 】

●医薬品の安全性に関する表示改訂の概要 (2015年12月FDA承認分)

Drug Safety Labeling Changes—December 2015

FDA MedWatch

通知日:2016/01/13

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm480758.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): 患者用情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Avonex (interferon beta-1a) <i>*Cases of thrombotic microangiopathy (TMA)</i>			○	○		
Betaseron (interferon beta-1b) <i>*Cases of thrombotic microangiopathy (TMA)</i>			○	○		
Clolar (clofarabine) Injection			○	○	○	
Exparel (bupivacaine liposome) Injectable Suspension			○	○		
Extavia (interferon beta-1b) <i>*Cases of thrombotic microangiopathy (TMA)</i>			○	○		
Farxiga (dapagliflozin) Tablets <i>*Risk of ketoacidosis and urosepsis</i>			○	○		
Glyxambi (empagliflozin and linagliptin) Tablets <i>*Risk of ketoacidosis and urosepsis</i>			○	○		
Iclusig (ponatinib) Tablets			○	○		
Invirase (saquinavir mesylate) Capsules and 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。表中の*は、複数の製品で同じ表示改訂があったことを示す。(訳注)

Invokana (canagliflozin) Tablets <i>*Risk of ketoacidosis and urosepsis</i>			○	○		
Invokamet (canagliflozin and metformin HCl) Tablets <i>*Risk of ketoacidosis and urosepsis</i>			○	○		
Jardiance (empagliflozin) Tablets <i>*Risk of ketoacidosis and urosepsis</i>			○	○		
Ortho-Cept (desogestrel/ethinyl estradiol) Tablets			○			
Oxtellar XR (oxcarbazepine) Extended-release Tablets			○	○	○	
Plegridy (peginterferon beta-1a) <i>*Cases of thrombotic microangiopathy (TMA)</i>			○	○		
Rebif (interferon beta-1a) <i>*Cases of thrombotic microangiopathy (TMA)</i>			○	○		
Synjardy (empagliflozin and metformin hydrochloride) Tablets <i>*Risk of ketoacidosis and urosepsis</i>			○	○		
Xeljanz (tofacitinib) Tablets			○	○	○	
Xigduo XR (dapagliflozin and metformin HCl extended release) Tablets <i>*Risk of ketoacidosis and urosepsis</i>			○	○		
Xolair (omalizumab) Powder for Injection			○	○		
Zosyn (piperacillin and tazobactam for injection)			○	○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Astagraf XL (tacrolimus extended-release capsules)				○		
Dexilant (dexlansoprazole) Delayed-Release Capsules				○		
Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Capsules and Orally Disintegrating Tablets				○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Avastin (bevacizumab)					○	
Fuzeon (enfuvirtide) Lyophilized Powder for Injection					○	
Gilotrif (afatinib) Tablets					○	
Metronidazole Injection, USP					○	

Remeron (mirtazapine) Tablets and Remeron SolTab Orally Disintegrating Tablets					○	
Taxotere (docetaxel) Injection Concentrate					○	
Vidaza (azacitidine for injection)					○	

Vol.14 (2016) No.05 (03/10) R03

【 英MHRA 】

●**Nicorandil [‘Ikorel’]: 潰瘍合併症のリスクのため今後は狭心症の第二選択薬とする**

Nicorandil (Ikorel): now second-line treatment for angina - risk of ulcer complications

Drug Safety Update Volume 9, Issue 6, January 2016

通知日: 2016/01/21

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/494147/pdf_Jan_2016.pdf

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/nicorandil-ikorel-now-second-line-treatment-for-angina-risk-of-ulcer-complications>

Nicorandilの推奨用法を改訂し、nicorandilを安定狭心症の第二選択薬とすることを通知する。Nicorandilの使用に伴い潰瘍が発現する可能性があり、nicorandilの使用を中止しなかった場合、潰瘍が進行して合併症に至ることがある。



◇医療従事者向け助言

- 安定狭心症の治療へのnicorandilの使用は、第一選択薬(β遮断薬, カルシウム拮抗薬など)で狭心症を十分コントロールできない患者, または第一選択薬に禁忌であるか忍容性のない患者に限ること。
- Nicorandilは皮膚, 粘膜, あるいは眼に重篤な潰瘍を引き起こすことがあり, 胃腸潰瘍が進行して穿孔, 出血, 瘻孔, 膿瘍に至る可能性がある。
- 潰瘍が発現した場合にはnicorandilの使用を中止すること。それにより狭心症が増悪する場合には, 他の治療薬への切り替えや専門医への紹介を検討すること。
- Nicorandil, および他の医薬品との関連が疑われる医薬品有害反応は, 引き続きYellow Card^Aを介して報告すること。

^A Yellow Card Scheme副作用オンライン報告サイト <http://www.mhra.gov.uk/yellowcard>

◇潰瘍のリスク

Nicorandilの使用に伴う潰瘍の報告が多い部位は、消化管(まれに発現)^B、皮膚・粘膜・眼(非常にまれに発現)^Cである。

英国の医薬品委員会^Dの医薬品安全性監視専門家諮問グループ^EおよびEUの医薬品規制機関が実施したレビューにもとづき、nicorandilの用法に関する推奨が改訂された。

◇リスク因子

憩室性疾患の患者は、瘻孔形成や腸穿孔のリスクがあると考えられる。Aspirin、非ステロイド性抗炎症薬、あるいは副腎皮質ステロイドをnicorandilと併用した場合、胃腸潰瘍、穿孔、あるいは出血のリスクが高まる。

◇発現部位および発現までの期間

潰瘍は、同一患者で複数の部位に発現することがあり、また複数の潰瘍が一度に、あるいは次々に発現する場合がある。潰瘍はnicorandilを使用中のどの時期でも起こる可能性があり、使用開始から何年か経た後でも起こり得る。

◇治療

報告された胃腸潰瘍の症例のほぼ3分の2は重篤である。Nicorandilの使用に起因する潰瘍は、外科手術を含め、従来の治療は奏効しない。Nicorandilの使用に伴う潰瘍の唯一の治療法は、nicorandilの使用を中止することである。潰瘍の治癒には、重症度に応じて、数週間から数カ月を要することがある。

◇他の新たな推奨

- Nicorandilは血液量減少症患者、および急性肺水腫患者では禁忌であり、またriociguatなどの可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬と併用してはならない(新たな警告および使用上の注意の全文は、nicorandilの製品概要^Fを参照)。
- 以下の場合にはnicorandilの使用を慎重に行うこと：
 - ・ 心不全患者(New York Heart AssociationがIII度またはIV度^G)
 - ・ グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)^H欠損症の患者(メヘモグロビン尿のリスクを考慮すること)

^B 「まれに」=患者1万人あたり1人以上～1千人あたり1人未満。

^C 「非常にまれに」=患者1万人あたり1人未満。

^D Commission on Human Medicine

^E Pharmacovigilance Expert Advisory Group

^F <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/?subsName=NICORANDIL&pageID=SecondLevel>

^G New York Heart Association: 心機能分類:軽度のI度から最も重度のIV度まで4段階に分類。(訳注)

^H glucose-6-phosphate dehydrogenase

- ・ Dapoxetine¹を使用中の患者(起立耐性が低下するリスクを考慮すること)
- ・ カリウム値を上昇させる他の医薬品との併用(特に中等度～重度の腎機能障害を有する患者)
- 改訂された推奨によれば、患者の臨床反応に応じて、最大で40 mgを1日2回まで用量漸増することができる。通常の治療用量はこれまで通り、10～20 mgを1日2回である。特に頭痛が起こりやすい患者では、低用量の5 mgを1日2回から開始することができる。

関連情報

- 2015年11月10日付でNicorandil[‘Ikorel’]の製造業者により発行された医療従事者向けレター
https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/566ad3e140f0b6036900001c/Nicorandil_DHP_C-uk_local_version-print_proof.pdf
- 2015年6月5日付でEMAから発表された、Nicorandil含有製品の処方情報に関するレビュー
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ikorel_and_Dancor/human_referral_000387.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

◆関連する医薬品安全性情報

【アイルランドHPRA】Vol.12 No.21 (2014/10/09)ほか。

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

◎Riociguat[リオシグアト, 可溶性グアニル酸シクラーゼ(soluble guanylate cyclase:sGC)刺激剤, 肺高血圧症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

※国内でも、硝酸剤及びNO供与剤(ニトログリセリン, 亜硝酸アミル, 硝酸イソソルビド, ニコランジル等)は併用禁忌との記載あり。

¹ SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)であるが、日本では承認されていない。

Vol.14(2016) No.05 (03/10) R04

【 カナダHealth Canada 】

●経口フルオロキノロン系薬:網膜剥離のリスクを評価

Summary Safety Review - Oral FLUOROQUINOLONES - Assessing the Potential Risk of Retinal Detachment

Safety Reviews

通知日:2016/01/08

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/fluoroquinolones-eng.php>

◇**重要なメッセージ**

- 経口フルオロキノロン系薬は、細菌感染の治療に用いられる抗菌薬である。
- Health Canadaは、経口フルオロキノロン系薬の使用と網膜剥離が関連する可能性に関し2013年に初回レビューを行ったが^A、その後得られた新たなエビデンスを評価するため、安全性レビューのフォローアップを実施した。
- Health Canadaのフォローアップ安全性レビューの結果、現時点で、経口フルオロキノロン系薬の使用と網膜剥離が関連する可能性を否定することはできないと結論した。網膜剥離は救急処置が必要な疾患であることから、経口フルオロキノロン系薬の製品表示を改訂し、経口フルオロキノロン系薬の使用または使用後に視覚障害が発現した場合には緊急に医師の診察を受ける必要性があることを強調するよう、レビューの結果を受けて勧告した。

◇**概要**

経口フルオロキノロン系薬の使用に関連した網膜剥離のリスクについてフォローアップ評価を行うため、Health Canadaの安全性レビューが実施された。Health Canadaが前回は行った安全性レビュー^Aで、経口フルオロキノロン系薬の使用に伴う網膜剥離のリスクが検討されたが、その時点では、関連を支持するエビデンスが限られていると結論された。その初回レビュー以降、経口フルオロキノロン系薬の使用に関連した網膜剥離のリスクに関して多くの研究が実施されたことから、今回のフォローアップ安全性レビューを実施することとなった。

網膜剥離は、網膜に酸素や栄養を供給している網膜色素上皮層から網膜が剥がれることであり、疼痛は伴わない。症状は、剥離の部位や程度によって異なるが、網膜剥離が起こった側の眼での飛蚊症(視界に突然、黒い点、毛髪、糸のようなものが浮遊しているように見える症状)、光視症(視界に閃光のようなものが見える症状)、視野欠損(視野の全体または一部に黒い影やカーテンがかかったように見える症状)などで、突然視力を完全に喪失することもある。網膜剥離は救急疾患とみなされており、永続的な視覚障害となることを防ぐため、直ちに対処する必要がある。

^A 医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.11 No.17 (2013/08/15)を参照。

◇カナダでの使用状況

- 経口フルオロキノロン系薬は、細菌感染の治療薬(抗菌薬)として、特に呼吸器や泌尿生殖器系の感染の治療に広く用いられている。
- カナダでは経口フルオロキノロン系薬が5種類あり(ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin)^B, それぞれ販売元が異なる。

◇安全性レビュー^Cの結果

- Health Canadaの今回のレビュー時点で、カナダ国内では、経口フルオロキノロン系薬の使用に関連した網膜剥離の症例が3例報告されていた^D。カナダ国内でのこれらの報告からは、フルオロキノロン系薬の使用と網膜剥離発現との因果関係は確定できなかった。
- Health Canadaによる今回のレビュー時点で、カナダ国外では、経口フルオロキノロン系薬の使用に関連した網膜剥離の症例が22例^E報告されていた。
- 公表論文2報(4つの観察研究を含む)で、網膜剥離の発現はフルオロキノロン系薬の使用(治療完了後8~365日)と弱い関連がみられることが示された。

◇結論および措置

- Health Canadaのフォローアップ安全性レビューの結果、現時点では、フルオロキノロン系薬の使用と網膜剥離の発現との関連を否定することはできないと結論した。
- 網膜剥離が救急疾患であることから、経口フルオロキノロン系薬の製品表示を改訂し、経口フルオロキノロン系薬の使用中または使用後に視覚障害が発現した場合には緊急に医師の診察を受ける必要があることを強調するよう、レビューの結果を受けて勧告した。

文献^F

- 1) Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST and Maberley D, (2012), Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment, *JAMA* 307:1414-1419.
- 2) Chui CS, Man KK, Cheng CL, et al, (2014), An investigation of the potential association between retinal detachment and oral fluoroquinolones: a self-controlled case series study, *J Antimicrob Chemother* 69:2563-2567.
- 3) Eftekhari K, Ghodasra DH, Haynes K, et al, (2014), Risk of retinal tear or detachment with oral fluoroquinolone use: a cohort study, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23:745-752.

^B Etminanらによる研究でgatifloxacinもフルオロキノロン系薬の1つとして特定されたため、他のフルオロキノロン系薬の市販薬と共に検討した。ただし、経口gatifloxacinはカナダでは2006年6月29日以降販売されていない。

^C 本安全性レビューは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の有害反応報告、カナダ国内外でのフルオロキノロン系薬の使用に関する知見などにもとづいて行った。

^D カナダでの報告は下記のCanada Vigilance Online Databaseのサイトで閲覧できる。

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

^E カナダ国外での報告はEudraVigilanceのデータベースで検索した。

^F この文献リストはすべてを網羅しているものではない。参照すべき主な文献をHealth Canadaが選択したものであり、安全性レビュー実施時点での最新情報を反映している。

- 4) Fife D, Zhu V, Voss E, Levy-Clarke G, Ryan P, (2014), Exposure to oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment: retrospective analyses of two large healthcare databases, *Drug Saf* 37:171-82.
- 5) Kapoor KG, Hodge DO, St Sauver JL, Barkmeier AJ, (2014), Oral fluoroquinolones and the incidence of rhegmatogenous retinal detachment and symptomatic retinal breaks: A population-based study, *Ophthalmology* S0161-6420.
- 6) Kuo SC, Chen YT, Lee YT, et al, (2014), Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment: a population-based cohort study, *Clin Infect Dis* 58:197-203.
- 7) Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A, et al, (2013), Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment, *JAMA* 310:2184-2190.

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.11 No.17 (2013/08/15)

薬剤情報

- ◎Ciprofloxacin [シプロフロキサシン, 塩酸シプロフロキサシン, Ciprofloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Levofloxacin [レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Moxifloxacin [モキシフロキサシン塩酸塩, Moxifloxacin Hydrochloride (JAN), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Norfloxacin [ノルフロキサシン (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Ofloxacin [オフロキサシン (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
 - ◎Gatifloxacin [ガチフロキサシン水和物, Gatifloxacin Hydrate, ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ※国内では経口剤はない(2008年販売中止)。点眼剤のみ。

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子