



医薬品安全性情報 Vol.13 No.24 (2015/12/03)

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)】

- 2015年4～6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9月FDA承認分)5

【カナダHealth Canada】

- SGLT2阻害薬のcanagliflozin[‘Invokana’]およびdapagliflozin[‘Forxiga’]:急性腎障害のリスクを評価8
- 非処方箋薬のacetaminophen製品についてHealth Canadaが製品表示の記載要領を改訂10

「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.13 (2015) No.24 (12/03) R01

【 米FDA 】

●2015年4～6月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要

Postmarket Drug Safety Evaluations Completed from April 1, 2015 to June 30, 2015

Surveillance

通知日:2015/10/07

<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。

◇規制措置が行われた医薬品、および監視活動が進行中の医薬品^D

製品の販売名 (有効成分) 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
Invokana (canagliflozin)フィ ルムコーティング錠 NDA 204042 (NME) ^E March 29, 2013	2型糖尿病の成人患者 における血糖コント ロール改善のため、食 事・運動療法と組み合 わせて補助的に用い る。	下記の有害事象が特定さ れた: <ul style="list-style-type: none"> ● 血管浮腫 ● 重篤な尿路感染 ● 腎不全 ● 糖尿病性ケトアシドー シス ● 腎結石症 	FDAは特定された有害事 象の評価を継続する。 ケトアシドーシスおよび糖 尿病性ケトアシドーシスに 関してDrug safety communication (DSC) ^F を 発行した。

^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「規制措置が行われた医薬品、および監視活動が進行中の医薬品」と「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 New Molecular Entity: 新有効成分

^F 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.12 (2015/06/18) 参照。

Oxytrol for Women (oxybutynin) パッチ剤 NDA 202211 January 25, 2013	女性の過活動膀胱の治療。	錯乱に関する有害事象が特定された。	FDAはこのOTC薬について、製品表示の「警告」の項に錯乱の症状を盛り込んだ表示改訂を評価中である。処方箋薬の製品表示には、この追加情報とほぼ同じ情報が既に記載されている。
---	--------------	-------------------	--

◇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

製品の販売名(有効成分) NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応
Advil (ibuprofen sodium) 錠剤 NDA 201803 June 12, 2012	頭痛, 感冒, 歯痛, 筋肉痛, 背部痛, 月経性痙攣による軽微なうずきと疼痛。関節炎の軽微な疼痛の一時的緩和。発熱の一時的緩和。
Alsuma (sumatriptan succinate) 6 mg/0.5 mL 皮下注射液 NDA 022377 June 29, 2010	<ul style="list-style-type: none"> 成人における片頭痛(前兆あり/なし)の急性期治療。 成人での群発頭痛の急性期治療。
Delzicol (mesalamine) 遅延放出カプセル NDA 204412 February 1, 2013	<ul style="list-style-type: none"> 12歳を超える患者での軽度～中等度の活動性潰瘍性大腸炎の治療。 成人での潰瘍性大腸炎の寛解維持。
Diclegis (doxylamine succinate/pyridoxine hydrochloride 合剤) 遅延放出錠 NDA 021876 April 8, 2013	保守的治療が奏効しない悪阻の治療。
Docetaxel注射液, 濃縮 NDA 203551 April 12, 2013	<ul style="list-style-type: none"> 乳癌 非小細胞肺癌 ホルモン不応性前立腺癌 胃腺癌 頭頸部扁平上皮癌
Fabior (tazarotene) 泡タイプの0.1%外用剤 NDA 202428 May 11, 2012	12歳以上の患者での尋常性ざ瘡の局所治療。
Gammaplex (ヒト免疫グロブリン 5% 静注液) BLA 125329 September 17, 2009	下記疾患の成人患者の治療: <ul style="list-style-type: none"> 原発性体液性免疫不全 慢性免疫性血小板減少性紫斑病

<p>Liptruzet (ezetimibe/atorvastatin calcium trihydrate 合剤) フィルムコーティング錠 NDA 200153 May 3, 2013</p>	<p>食事療法の補助薬として、原発性(ヘテロ接合性家族性、非家族性)高脂血症、混合型高脂血症、ホモ接合性家族性高コレステロール血症の患者での総コレステロール、LDLコレステロール等の改善のために使用。</p>
<p>Naftin (naftifine hydrochloride) 2%ゲル剤 NDA 204286 June 27, 2013</p>	<p><i>Trichophyton rubrum</i>, <i>Trichophyton mentagrophytes</i>, および <i>Epidermophyton floccosum</i> を原因とする趾間足部白癬の治療。</p>
<p>Phoslyra (calcium acetate) 経口液剤 NDA 022581 April 19, 2011</p>	<p>末期腎疾患の患者で血清リン値を低下させるために使用。</p>
<p>Prevacid 24 Hour OTC (lansoprazole) 遅延放出カプセル NDA 022327 May 18, 2009</p>	<p>18歳以上の成人における頻回の胸やけの治療。</p>
<p>Prolensa 0.07 % (bromfenac sodium) 点眼液 NDA 203168 April 5, 2013</p>	<p>白内障手術後の抗炎症治療および眼痛緩和。</p>
<p>Quartette (levonorgestrel/ethinyl estradiol 合剤 + ethinyl estradiol) 錠剤 NDA 204061 March 28, 2013</p>	<p>女性用避妊薬。</p>
<p>Simbrinza (brinzolamide 1%/brimonidine tartrate 0.2% 合剤) 点眼用懸濁液/点眼液 April 19, 2013</p>	<p>開放隅角緑内障または高眼圧症の患者で眼圧を下げるため使用。</p>
<p>Stendra (avanafil) 錠 NDA 202276 (NME) April 27, 2012</p>	<p>勃起不全の治療。</p>

Vol.13 (2015) No.24 (12/03) R02

【 米FDA 】

●医薬品の安全性に関する表示改訂の概要 (2015年9月FDA承認分)

Drug Safety Labeling Changes—September 2015

FDA MedWatch

通知日: 2015/10/09

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm465836.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,

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
Brilinta (ticagrelor) Tablets	○		○			
Clozaril (clozapine) Tablets	○	○	○	○	○	
Combivir (lamivudine and zidovudine) Tablets	○		○	○	○	PCI
Epzicom (abacavir and lamivudine) Tablets	○		○	○	○	
Fazaclo (clozapine) Orally Disintegrating Tablets	○	○		○		
Triumeq (abacavir sulfate, dolutegravir, and lamivudine) Tablets	○	○	○	○		
Trizivir (abacavir, lamivudine, and zidovudine) Tablets	○	○	○	○	○	PCI, MG
Versacloz (clozapine) Oral Suspension	○	○	○	○		
Ziagen (abacavir) Tablets and Oral Solution	○	○	○	○	○	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。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)

	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Cialis (tadalafil) Tablets <i>*PDE5 Inhibitors - Increased Risk of Hypotension with Concomitant Use of Guanylate Cyclase Stimulators</i>		○				PCI
Levitra (vardenafil hydrochloride) Tablets <i>*PDE5 Inhibitors - Increased Risk of Hypotension with Concomitant Use of Guanylate Cyclase Stimulators</i>		○				PCI
Myalept (metreleptin) for Injection		○	○	○		
Staxyn (vardenafil hydrochloride) Orally Disintegrating Tablets <i>*PDE5 Inhibitors - Increased Risk of Hypotension with Concomitant Use of Guanylate Cyclase Stimulators</i>		○				PCI
Stendra (avanafil) Tablets <i>*PDE5 Inhibitors - Increased Risk of Hypotension with Concomitant Use of Guanylate Cyclase Stimulators</i>		○				PCI
Viagra (sildenafil citrate) Tablets <i>*PDE5 Inhibitors - Increased Risk of Hypotension with Concomitant Use of Guanylate Cyclase Stimulators</i>		○				PCI
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Altace (ramipril) Capsules			○	○		
Bydureon (exenatide extended-release) for Injectable Suspension			○	○		
Doryx (doxycycline hyclate) Delayed-Release Capsules			○	○	○	
Gazyva (obinutuzumab)			○	○		
Humira (adalimumab) Solution			○	○		
Invokamet (canagliflozin and metformin HCl) Tablets			○	○	○	
Invokana (canagliflozin) Tablets			○	○	○	
Neulasta (pegfilgrastim) Prefilled Syringe/On-body Injector			○	○		
Neurontin (gabapentin) Capsules, Tablets, and Syrup			○	○	○	PCI

Proglycem (diazoxide) Capsules and Oral Suspension			○		○	
Sabril (vigabatrin) Tablet and Powder for Oral Solution			○	○		
Sancuso (granisetron)			○		○	
Votrient (pazopanib) Tablets			○	○	○	PCI
Xalkori (crizotinib)			○	○	○	
Zestril (lisinopril) Tablets			○	○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Accupril (quinapril hydrochloride) Tablets				○		
Accuretic (quinapril hydrochloride/hydrochlorothiazide) Tablets				○		
Avastin (bevacizumab)				○	○	
Nicorette (nicotine polacrilex) Gum Nicorette (nicotine polacrilex) Large Lozenge				○		
PegIntron (peginterferon alfa-2b) Injection, for Subcutaneous Use				○		
Velcade (bortezomib) for Injection				○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Breo Ellipta (fluticasone furoate/vilanterol) Inhalation Powder					○	
Cubicin (daptomycin for injection)					○	
Depakene (valproic acid) Capsules Depakene (valproic acid) Oral Solution Depakote (divalproex sodium) Delayed Release Tablets Depakote Sprinkle Capsules (divalproex sodium delayed release capsules) Depacon (valproate sodium) Injection Depakote ER (divalproex sodium) Extended Release Tablets					○	
Eliquis (apixaban) Tablets					○	
Estring (estradiol vaginal ring)					○	
Intermezzo (zolpidem tartrate) Sublingual Tablets					○	
Lastacaft (alcaftadine ophthalmic solution)					○	
Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) Capsules					○	

Savaysa (edoxaban tosylate) Tablets					○	
Temodar (temozolomide) Injection for Intravenous Use					○	
Xarelto (rivaroxaban) Tablets					○	
Zioptan (tafluprost ophthalmic solution)					○	

Vol.13 (2015) No.24 (12/03) R03

【カナダHealth Canada】

●SGLT2阻害薬の canagliflozin[‘Invokana’]および dapagliflozin[‘Forxiga’]:急性腎障害のリスクを評価

Summary Safety Review - Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors INVOKANA (canagliflozin) and FORXIGA (dapagliflozin) - Evaluation of a Potential Risk of Acute Kidney Injury

Safety Reviews

通知日:2015/10/16

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/sglt2-eng.php>

◇重要なメッセージ

- Canagliflozin[‘Invokana’]とdapagliflozin[‘Forxiga’]はSGLT2^A阻害薬である。SGLT2阻害薬は、成人2型糖尿病患者で血糖コントロールを改善するため、食事・運動療法と組み合わせて単独で、または他の医薬品との併用で用いられる。
- 急性腎障害に関するcanagliflozinおよびdapagliflozinの今回の安全性レビューは、canagliflozin[‘Invokana’]の市販後に製造業者から受けた新たな安全性情報が契機となっている。
- Health Canadaの安全性レビューにより、急性腎障害と、canagliflozinおよびdapagliflozinの使用との関連が見出された。Health Canadaは製造業者と協力し、このリスクに関する説明を強化して記載するため、canagliflozinおよびdapagliflozinの処方情報改訂に取り組んでいる。



◇カナダでの使用状況

- SGLT2阻害薬は、血糖値を下げることで2型糖尿病を治療する医薬品である。2型糖尿病は、膵臓でインスリンが十分に分泌されず、血糖コントロールが不良となる疾患である。

^A sodium glucose cotransporter 2(ナトリウム・グルコース共輸送体2)

- 2型糖尿病は、眼の障害(糖尿病網膜症)、腎障害(糖尿病性腎症)、神経系の障害(糖尿病性ニューロパチー)、心血管障害(例えば心臓発作)など、さまざまな問題を引き起こすことがある。
- 今回のレビューは、canagliflozin[‘Invokana’](2014年6月発売)とdapagliflozin[‘Forxiga’](2015年1月発売)に焦点が当てられた。カナダでは、canagliflozinおよびdapagliflozinは、上市後、使用が着実に増加している。
- 別のSGLT2阻害薬であるempagliflozin[‘Jardiance’]が、2015年8月に発売された。同薬は最近承認されたため、今回のレビューの対象とされなかったが、その製品表示には既に、急性腎障害について記載されている。

◇安全性レビュー^Bの結果

- 今回の安全性レビューでは、重篤な重度腎障害(急性腎障害、急性腎不全、および腎不全)の報告が検討された。これらの腎障害は、腎臓で血液中の老廃物を濾過する機能が急激に低下した場合に生ずる。
- レビュー時点でHealth Canadaには、canagliflozinの使用者での急性腎障害が2例報告されていた。
- さらにカナダの製造業者から、canagliflozinまたはdapagliflozinの使用との関連が疑われるカナダ国外での腎障害の症例が報告された。これらの症例をレビューしたところ、急性腎障害のイベント発生とSGLT2阻害薬の使用との間に関連のあることが示された。
- Canagliflozinまたはdapagliflozinの使用と急性腎障害との関連を示す科学論文をレビューしたところ、このトピックに関するエビデンスは限られていた。ただし、両薬の腎への影響が潜在的問題として言及されていた。
- レビュー時点で、canagliflozin[‘Invokana’]およびdapagliflozin[‘Forxiga’]の製品情報には、重度の腎障害のある患者や、透析を受けている患者での使用に関する警告が、既に記載されていた。また、製品表示には、SGLT2阻害薬による治療を受けた患者で腎機能低下が生じたことが報告されている。

◇結論および措置

- Health Canadaの安全性レビューで、SGLT2阻害薬の使用と急性腎障害のリスクとの関連がエビデンスにより支持されていると結論された。
- Health Canadaは製造業者と協力し、急性腎障害のリスクを記載するためcanagliflozin[‘Invokana’]およびdapagliflozin[‘Forxiga’]の処方情報の改訂に取り組んでおり、改訂された場合にはカナダ国民に通知する。現行の製品表示には、SGLT2阻害薬の治療患者で腎機能低下が生じたことが報告されている。

^B 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SGLT2阻害薬の使用に関する知見などにもとづいて行った。

- Health Canadaは、カナダで販売されているすべての医薬品と同様、潜在的な有害反応を特定し評価するため、SGLT2阻害薬に関わる副作用情報のモニタリングを継続する。新たな健康上のリスクが特定されれば、適切な措置をタイムリーに行う。

薬剤情報

- ◎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 阻害剤, 2 型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.13 (2015) No.24 (12/03) R04

【カナダHealth Canada】

- 非処方箋薬の acetaminophen 製品について Health Canada が製品表示の記載要領を改訂

Information Update - Health Canada proposes revised labelling standard for non-prescription acetaminophen products

Recalls & alerts

通知日: 2015/09/15

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/54988a-eng.php>

カナダではacetaminophenは重症肝障害の原因の第一位であり、その約半分は過失による過量摂取が原因である。この肝障害リスクを最小化するためHealth Canadaが講じようとしている施策について紹介する。【安全情報部】



Health Canadaは、非処方箋薬のacetaminophen製品に関し、消費者がより安全に使用できるようにするための「製品表示の記載要領」(labelling standard)を強化する改訂案について、意見を募っている^A。2015年7月に通知したように^B、これはHealth Canadaが肝障害のリスクの最小化策をさらに進め、acetaminophenの安全性を高めるために行っているさまざまな対策の一つである。

Acetaminophenは、カナダでは非処方箋薬、処方箋薬合わせて約500品目(頭痛薬、鎮痛薬、ア

^A コメント募集に関するサイト http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/natur/consult_acetaminoph-eng.php

^B 2015年7月9日付Recalls & alerts:

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/54178a-eng.php>

レルギー薬、感冒薬、麻薬性鎮痛薬など)に成分として含まれている。大多数の消費者は安全に使用しているが、他のすべての医薬品と同様、acetaminophenの使用もリスクを伴う。特に指示された用法よりも過量に、あるいは長期に使用した場合にリスクが生じる。リスクには肝障害が含まれ、重症例(急性肝不全)では致死性となるおそれがある。

製品表示の記載要領を改訂する目的は、消費者がacetaminophen含有製品を容易に識別し、肝へのリスクを認識し、用法通り製品を使用できるようにすることである。以下のような製品表示の改訂が提案されている。

- 消費者がacetaminophen含有製品を識別しやすいよう、acetaminophenが含まれていることを目立つように記載する。
- より平易な用語を使用する。
- 添付文書を改訂し、用法・用量、警告、その他の安全性情報がすぐ得られるよう、読みやすい形式にする。
- アルコールとの同時摂取に関する警告の強化など、肝障害に関する警告を強化、明確化する。
- 用法・用量をより明確にして目立つようにし、偶発的過量摂取のリスクを予防する。例えば、1日最大用量、使用間隔、使用期間などを強調した文言にする。

製品表示の記載要領は、製薬企業がパッケージや添付文書に盛り込む情報(用量、適応、用法、警告、有効成分に関する情報など)の基準を示すものである。今回の改訂案は、カナダ国内でのacetaminophenと肝障害症例について評価したレビュー^Cの結果を受けたもので、前回の記載要領改訂(2009年に肝障害に関する警告を強化)など、acetaminophenの肝へのリスクに対処するためこれまで行ってきた対策を推し進めたものである。

カナダ国民、医療従事者、患者団体、産業界、その他の関係者は、記載要領の改訂案^Dについて2015年11月29日まで意見を提出することができる。

Acetaminophenの安全な使用法に関する消費者向けの詳細情報は、Health Canadaのウェブサイト^Eを参照すること。

関連情報

- Acetaminophen製品の一覧は、Health CanadaのDrug Product Database(下記サイト)で有効成分を「acetaminophen」として検索できる。

<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

^C Summary Safety Review - Acetaminophen - Liver Injury:

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

^D 改訂案は以下のサイトで入手できる。

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/label_stand_guide_ld-2015-eng.php

^E <http://www.healthycanadians.gc.ca/drugs-products-medicaments-produits/drugs-medicaments/acetaminophen-eng.php>

参考情報

※FDAからも2015年8月5日付で、acetaminophen含有小児用OTC経口液剤に関する業界向けガイダンスが発行され、ラベル表示や製品パッケージについて具体的な推奨が行われている：

Over-the-Counter Pediatric Oral Liquid Drug Products Containing Acetaminophen

<https://www.documentcloud.org/documents/2203283-fda-guidance-on-flow-restrictors.html>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.06(2013/03/14), 【豪TGA】Vol.10 No.18(2012/08/30), ほか

薬剤情報

◎Paracetamol〔アセトアミノフェン, Acetaminophen (JP, USP), 非ピリン系解熱鎮痛薬〕

国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子