



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.13 (2017/06/29)

目 次

各国規制機関情報

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

- Canagliflozin含有糖尿病治療薬(['Invokana'], ['Invokamet'], ['Invokamet XR']):FDA
はCANVAS試験およびCANVAS-R試験の最終結果にもとづき下肢切断のリスク上昇を確認 ..2

【カナダHealth Canada】

- ヨード造影剤: 甲状腺機能低下症のリスク5

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

- 2016年10月～2017年5月のMedsafeによるモニタリング通知 (ヨード造影剤, NOAC, ticagrelor)
.....9

「NIHS 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.15 (2017) No.13 (06/29) R01

【 米FDA 】

●Canagliflozin 含有糖尿病治療薬(['Invokana'], ['Invokamet'], ['Invokamet XR']):FDA は CANVAS 試験および CANVAS-R 試験の最終結果にもとづき下肢切断のリスク上昇を確認
FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR)

Drug Safety Communication

通知日:2017/05/16

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM558427.pdf>

(抜粋)

本通知は, canagliflozin 含有糖尿病治療薬(['Invokana'], ['Invokamet'], ['Invokamet XR'])に関する臨床試験の中間結果において, 下肢(特に足指)の切断のリスク上昇が見出されたため, FDAが調査中であることを伝えた2016年5月18日付Drug Safety Communication^Aの更新情報である。

◇概要

FDAは, 2つの大規模臨床試験(CANVAS試験^BおよびCANVAS-R試験^C)から得られた新たなデータにもとづき, canagliflozin 含有2型糖尿病治療薬(['Invokana'], ['Invokamet'], ['Invokamet XR'])の使用により下肢切断のリスクが上昇すると結論した。FDAは, このリスクについて記載するため, 最も強い警告である「枠組み警告」を含め, canagliflozinの製品表示に新たな警告を追加するよう求めている。

◇患者向け勧告

Canagliflozinを使用している患者で, 脚や足に疼痛・圧痛, ただれ・潰瘍, 感染などが新たに発現した場合には, 直ちに担当医に伝えるべきである。質問や懸念があれば, 担当医に相談すること。担当医に相談しないまま自己判断で糖尿病治療薬の使用を中止しないこと。

◇医療従事者向け勧告

医療従事者は, canagliflozinによる治療の開始前に, 下肢切断のリスクを高めるような要因を患者が有していないか調べるべきである。この要因とは, 過去に, 切断, 末梢血管疾患, ニューロパチー, 糖尿病性足部潰瘍を経験したことなどである。Canagliflozinの使用患者で, 脚や足に疼痛・

^A <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500965.htm>

・NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.12(2016/06/16) 参照。

^B Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

^C A Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus

圧痛、ただれ・潰瘍、感染などが新たに現れていないかモニターし、それらの合併症が発現した場合にはcanagliflozinの使用を中止すること。

◇Canagliflozinについて

- Canagliflozin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用いられる処方箋薬である。CanagliflozinはSGLT2^D阻害薬と呼ばれる薬剤クラスに属している。
- Canagliflozinは単一成分製剤として(販売名:[‘Invokana’]), また、別の糖尿病治療薬metforminとの合剤として([‘Invokamet’], および[‘Invokamet XR’]), 販売されている。
- Canagliflozinは腎臓に作用し、尿への糖排泄を促進することで血糖値を下げる。
- Canagliflozinの他の副作用には、低血圧、ケトアシドーシス、腎臓障害、高カリウム血症、重篤な尿路感染、低血糖(他の糖尿病処方箋薬との併用時)、酵母菌感染、骨折、コレステロール増加などがある。

◇データの要約

心血管疾患の確定診断を受けているか、または心血管疾患のリスクのある2型糖尿病患者を対象とした2つの大規模な無作為化プラセボ対照試験(CANVAS試験およびCANVAS-R試験)において、canagliflozinの使用に伴い下肢切断のリスクが約2倍上昇することが観察された。CANVAS試験およびCANVAS-R試験での被験者の平均追跡期間はそれぞれ5.7年、2.1年であった。

CANVAS試験では、下肢切断のリスクは、canagliflozin使用群で1年あたり患者1,000人につき5.9例の切断例であったのに対し、プラセボ群では2.8例であった(Number Needed to Harm^E:323)。CANVAS-R試験では、下肢切断のリスクは、canagliflozin使用群で1年あたり患者1,000人につき7.5例の切断例であったのに対し、プラセボ群では4.2例であった(Number Needed to Harm:270)。下肢切断のリスクは、100 mg, 300 mgのいずれの用量でもみられた。CANVAS試験およびCANVAS-R試験での切断に関する結果を表1, 2で示す。

両試験合わせて、canagliflozin使用患者で切断に至った140人のうち、切断部位として最も多かったのは足指および中足部であった(99人)が、脚、下腿部、および大腿部の切断(41人)もみられた。切断部位が2カ所以上であった患者や、両下肢を切断した患者もいた。切断に至る誘因となった医学的事象で最も多かったのは、下肢の感染症、壊疽、糖尿病性足部潰瘍、および虚血であった。切断のリスクが最も高かったのは、ベースライン時に切断、末梢血管疾患、ニューロパチーのそれぞれ既往のあった患者であった。

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

^E 有害事象発現必要例数:有害事象が1例増加するのに要する治療患者数(訳注)

表1: CANVAS試験での切断症例

	プラセボ 1,441人	Canagliflozin 100 mg 1,445人	Canagliflozin 300 mg 1,441人	Canagliflozin (統合) 2,886人
切断に至った患者の人数(%)	22 (1.5)	50 (3.5)	45 (3.1)	95 (3.3)
切断数合計*	33	83	79	162
切断発生率(患者1,000人・年あたり)	2.8	6.2	5.5	5.9
ハザード比 [95%CI]	—	2.24 [1.36~3.69]	2.01 [1.20~3.34]	2.12 [1.34~3.38]

*切断部位が2カ所以上の患者もいた。

表2: CANVAS-R試験での切断症例

	プラセボ 2,903人	Canagliflozin 100 mg (300 mgまで漸増) 2,904人
切断に至った患者の人数(%)	25 (0.9)	45 (1.5)
切断数合計*	36	59
切断発生率(患者1,000人・年あたり)	4.2	7.5
ハザード比[95%CI]	—	1.80[1.10~2.93]

*切断部位が2カ所以上の患者もいた。

参考情報

※2017年2月24日付でEMAは、CANVAS試験およびCANVAS-R試験の中間結果を契機に実施したSGLT2阻害薬に関するレビューの結果、canagliflozin, dapagliflozin, およびempagliflozinの処方情報に足指切断のリスクが上昇する可能性があるとの警告を追加することを通知した。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/02/WC500222191.pdf

・NIHS 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.15 No.08 (2017/04/20) 参照。

※2017年6月12日付で*New England Journal of Medicine*誌に、CANVAS試験およびCANVAS-R試験の結果が報告されている。

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Jun 12. [Epub ahead of print]

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611925#t=article> Accessed: June 2017

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.15 No.08 (2017/04/20), 【米FDA】Vol.14 No.12 (2016/06/16)

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

Vol.15 (2017) No.13 (06/29) R02**【 カナダ Health Canada 】****●ヨード造影剤: 甲状腺機能低下症のリスク****Iodinated Contrast Media - Potential Risk of Hypothyroidism****Recalls & alerts**

通知日: 2017/04/24

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/63086a-eng.php>◇**重要なメッセージ**

- ヨード造影剤 (ICM) ^Aへの曝露後に、特に新生児 (満期産児および早産児) で、甲状腺機能低下症がまれに発現することが報告されている。
- 乳幼児での甲状腺機能低下症は、精神発達を含め、成長と発達に有害な影響を及ぼす可能性がある。
- 医療従事者に対し、ICMに曝露された乳幼児の甲状腺機能について評価・モニタリングを行い、異常があれば、正常化するまでモニタリングを継続することを推奨する。
- Health Canadaは現在、ICMの製造業者と共同で、すべてのICM製品について、この安全性情報を盛り込んで処方情報を改訂し調和させるべく取り組んでいる。

◇**安全性問題**

ヨード造影剤 (ICM) に曝露された患者、特に新生児 (満期産児および早産児) での甲状腺機能低下症のまれな症例が、カナダ国外で報告されている。カナダ国内では、ICMへの曝露に伴う甲状腺機能低下症の症例はこれまで特定されていない。

対象となる製品	
販売名	有効成分
Gastrografin - LIQ ORL	Diatrizoate Meglumine / Diatrizoate Sodium溶液
Sinografin LIQ IU	Diatrizoate Meglumine / Iodipamide Meglumine注射液
Isovue 200, 300, 370 Injection / Isovue Multipack -300, 370	Iopamidol注射液
Cholografin Meglumine INJ.-LIQ IV	Meglumine Iodipamide注射液
Visipaque 270, 320	Iodixanol注射液

^A Iodinated Contrast Media

Omnipaque 180, 240, 300,350	Iohexol注射液
Ultravist 240, 300, 370	Iopromide注射液
Conray 30, 43, 60	Iothalamate Meglumine注射液
Cysto-Conray II	Iothalamate Meglumine注射液
Optiray 240, 300, 320, 350	Ioversol注射液
Telebrix 38 Oral	Meglumine Ioxitalamate / Sodium Ioxitalamate経口液

◇背景情報

ICM製品は一般に、身体のさまざまな部位のX線検査で造影剤として用いられている。カナダでは、ICM製品のほとんどは血管内投与され、主に血管造影、排泄性尿路造影、CT^B、心室造影で用いられているが、一部は、くも膜下に投与され、腰部、胸部、頸部の脊髄造影にも用いられている。

2015年に米FDAは、ICMクラス全体を対象に、乳幼児においてICM製品の使用後に甲状腺機能低下症がまれに報告されていることに関する情報を製品表示に盛り込むよう、すべてのICM製造業者に要求した^{C 1)}。

Health Canadaは、成人および小児の患者において、ICM製品への曝露と甲状腺機能低下症発現とが関連する可能性について評価した。ICMへの曝露後に甲状腺機能低下症が発現した国外での症例10例を特定し、そのうち3例は因果関係のある可能性が高い(probable)、7例は可能性がある(possible)と判断した。年齢を問わず因果関係が見出されたが、早産児および新生児が症例の多くを占めていた(probableと判断された症例のうち2例、possibleと判断された症例のうち4例)。国外での症例報告10例のうち、probableと判断された3例は「回復」、残りの症例のうち2例は「回復せず」と報告されていたが、5例については不明であった。この10例はすべて重篤例と報告されていた。Health Canadaによる評価では他の科学文献(公表されたもの)も検討され、ICMの使用と甲状腺機能低下症の発現リスクとの関連を示すエビデンスがさらに得られた^{2,3,4)}。報告の多くは乳幼児での症例であったが、成人での症例も報告されていた。科学文献の検討で、ICMの曝露への感受性が高い集団[乳幼児(特に早産児)、高齢者、基礎に甲状腺疾患のある患者など]で甲状腺機能低下症を引き起こすような機序が示された。ICM投与後の甲状腺機能低下症は、ヨードの血清中濃度の急速な上昇に対する防御反応として身体の自己調節メカニズム(Wolff-Chaikoff効果)が急激に働いて引き起こされると考えられる。Wolff-Chaikoff効果は一般に、ヨードの過剰摂取後24～48時間以内に発現する。Wolff-Chaikoff効果からのescape現象^Dが起こらなかった場合、一過性の、または永続性となり得る甲状腺機能低下症に至ることがある⁴⁾。

Health Canadaによる評価の結果、ICMへの曝露後に、特に乳幼児において、甲状腺機能低下

^B computed tomography (コンピュータ断層撮影)

^C 2015年11月17日付のFDA Drug Safety Communication

・NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.02 (2016/01/28) 参照。

^D 甲状腺機能が正常化すること(訳注)

症がまれに発現するリスクがあると結論された。

◇消費者向け情報

ICMは、CTスキャンなど、一部のX線検査で患者に投与される医療用造影剤である。造影剤により、医療従事者は身体の内部組織(血管など)や臓器を画像上で鮮明に見ることができる。細部まで描出された画像は、医療従事者の診断に有用である。

ICM製品にはヨードが含まれている。ヨードは甲状腺ホルモンの合成に必要な物質である。ヨードが少なすぎても多すぎても、甲状腺機能障害が起こる可能性がある。甲状腺ホルモンは乳幼児での正常な成長・発達(精神発達を含む)、小児および成人での正常な代謝活動にとって重要である。ICM製品を使用した患者、主として乳幼児で、甲状腺機能低下症の症例がまれに報告されている。早産児は、ICM曝露後に甲状腺機能低下症を発現する可能性がより高い。乳幼児では甲状腺機能低下の徴候は、通常はっきりとは現れない。

親および介護者は、乳幼児の治療でのICM製品の使用について疑問や懸念があれば、担当の医療従事者に相談して詳細な情報を得るべきである。

◇医療従事者向け情報

甲状腺機能低下症は乳幼児の成長・精神発達に重大な影響を及ぼす可能性があることから、医療従事者に対し、ICMに曝露された乳幼児の甲状腺機能をモニターし、異常があれば正常化するまでモニタリングを継続することを推奨する。

◇Health Canadaによる対策

Health Canadaは現在、このリスクに関して周知させるため、ICMの製造業者と共同で、すべてのICM製品について安全性情報の改訂に取り組んでいる。今後も状況を監視し、必要な場合には追加措置を取る予定である。

文献および関連資料

- 1) [FDA Drug Safety Communication: FDA advises of rare cases of underactive thyroid in infants given iodine-containing contrast agents for medical imaging](#). Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2015 Nov 17. (Accessed 2017 Mar 28)
・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.02 (2016/01/28) 参照。
- 2) Ahmet A, Lawson ML, Babyn P, et al. Hypothyroidism in neonates post-iodinated contrast media: a systematic review. *Acta Paediatr* 2009;98(10):1568-74.
- 3) l'Allemand D, Gruters A, Beyer P et al. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 1987;28(1):42-9.
- 4) Barr ML, Chiu HK, Li N, et al. Thyroid dysfunction in children exposed to iodinated contrast

media. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2366-70.

関連情報

- Health Canadaから同日付で本件に関するSummary Safety Reviewが発行されている。
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/icm-pci-eng.php>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.14 No.02 (2016/01/28)

薬剤情報

- ◎Sodium Amidotrizoate [{アミドトリゾ酸, Amidotrizoic Acid (JP)}, {アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン注射液, Meglumine Sodium Amidotrizoate Injection (JP)}, Diatrizoate sodium (USP), Diatrizoate meglumine (USP), イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Adipiodone [アジピオドン, Iodipamide meglumine (USP), イオン性ヨード造影剤] 海外: 発売済
- ◎Iopamidol [イオパミドール (JP), 非イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Iodixanol [イोजキサノール, 非イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Iohexol [イオヘキソール (JP), 非イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Iopromide [イオプロミド, 非イオン性ヨード系造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Iotalamic acid [{イオタラム酸メグルミン, Meglumine Iotalamate}, Iothalamate meglumine (USP), {イオタラム酸ナトリウム, Sodium Iotalamate}, イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ioversol [イオベルソール, 非イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.15 (2017) No.13 (06/29) R03

【NZ MEDSAFE】

●2016年10月～2017年5月のMedsafeによるモニタリング通知(ヨード造影剤, NOAC, ticagrelor)

Monitoring Communications Issued in the Last Six Months

Early Warning System Monitoring Communications

通知日:2017/05/12

<http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/monitoring-communications.asp>

<http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/monitoring-communication-archive.asp>

Medsafeは、医薬品の安全性懸念^Aが見出された場合、その直後に「モニタリング通知」(Monitoring Communication)として情報を提供するとともに、直近半年分の「モニタリング通知」を一覧にして公表している。

2017年5月12日までの半年間に発行済みのモニタリング通知を抜粋・要約して紹介する^B。

【安全情報部】

~~~~~

モニタリング通知に掲載している安全性懸念<sup>A</sup>は、まだ十分な調査・検討を行ったものではない。潜在的な安全性懸念を特に通知するためのものである。モニタリング通知の公表<sup>C</sup>は、医薬品の安全性に関するMedsafeの積極的な(proactive)モニタリングアプローチの一環である。

これらの安全性懸念が医薬品に関連したものであるのか、あるいは偶発的なのかはまだ明らかになっていない。

モニタリング通知とは、その医薬品が有害事象の原因であることを意味しているわけではない。

患者はモニタリング通知の対象となっている医薬品の使用を自己判断で中止すべきではないことを、Medsafeは強調する。使用中の医薬品に関して何らかの懸念がある患者は、担当の医療従事者に相談すべきである。

医療従事者は、モニタリング通知を理由に、患者の治療を変更すべきではない。

Medsafeが安全性懸念をレビューした結果、医薬品との関連が示された場合、警告通知(alert communication)が発行されることがある。その場合、Medsafeは、当該医薬品の安全な使用を促進するため、必要に応じて適切な措置を取ることになる。

◇ ◇ ◇

<sup>A</sup> safety concern

<sup>B</sup> 原則として、日本で承認または開発されている医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

<sup>C</sup> モニタリング通知の発行を決定するためにMedsafeが用いている基準については下記サイトを参照:

<http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/EWS%20-%20processes%20-%20Medsafe%20version.pdf>

◇乳幼児でのヨード造影剤への曝露による甲状腺機能低下症のリスクをM<sup>2</sup>スキーム<sup>D,\*1</sup>対象リストに追加(通知日:2017年3月2日)<sup>E</sup>

◇背景

Medsafeは、ヨード造影剤(ICA)<sup>F</sup>に曝露された乳幼児での甲状腺機能低下症10例(6例は重大な心臓障害のある満期産児, 4例は早産児)についてFDAがレビューを行ったこと<sup>G</sup>を受け、乳幼児(生後12カ月未満)におけるICA曝露と甲状腺機能低下症発現との関連の可能性に着目している。

ICAは、甲状腺機能低下症のリスクを、甲状腺疾患の既往のある患者では特に、高めることが知られている<sup>2</sup>。ニュージーランドの多くの添付文書には、このリスクに関する助言が記載されている。観察研究で、ICAに曝露された成人および小児で甲状腺機能低下症発現リスクが高まることが示されている<sup>3-5</sup>。しかしながら、乳幼児および新生児での研究は、被験者数が少ない、対照群が設定されていない、ヨウ素含有外用剤の使用による交絡が起こり得るといった限界があるため、幼児および新生児でのリスクについてはほとんど分かっていない。

表:ニュージーランドで承認されているICA

| 販売名                        | 有効成分                                                         |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Lipiodol                   | Iodised oil <sup>H</sup>                                     |
| Visipaque                  | Iodixanol                                                    |
| Omnipaque                  | Iohexol                                                      |
| Urografin and Gastrografin | Diatrizoate meglumine with sodium amidotrizoate <sup>I</sup> |
| Ioscan                     | Diatrizoate sodium <sup>I</sup>                              |
| Optiray                    | Ioversol                                                     |
| Iopamiro                   | Iopamidol                                                    |

◇新たな情報

ICAの使用では、どの年齢群でも、1日最大推奨用量をかなり上回る量のヨードを摂取することになる<sup>2</sup>。健康な人がヨードを過剰摂取すると、Wolff-Chaikoff効果が生じて、甲状腺ホルモンの合成と分泌が一時的に抑制される。ヨードの過剰摂取を止めれば、甲状腺機能は1~2週間以内に正常化する。Wolff-Chaikoff効果に適応できないことが、過剰なヨードによる甲状腺機能低下症発現のメカニズムであると考えられている<sup>6</sup>。

甲状腺ホルモンは脳の成長にとって極めて重要であるため<sup>7</sup>、短期間の甲状腺機能低下症であっても、他の年齢群に比べ、乳幼児(および3歳までの小児)にはより重大な影響を及ぼす可能性がある。

<sup>D</sup> medicines monitoring scheme

<sup>E</sup> <http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/2017/HypothyroidismInfantsExposedIodine.asp>

<sup>F</sup> iodine-containing contrast agent

<sup>G</sup> NIHS 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.14 No.02 (2016/01/28) 参照。

<sup>H</sup> INN 表記では Ethiodized oil (訳注)

<sup>I</sup> INN 表記では Sodium Amidotrizoate (訳注)

乳幼児での甲状腺機能低下症の症状には、嗜眠、かすれた泣き声、哺乳不良、便秘、顔のむくみ、筋緊張低下、皮膚乾燥、低体温、黄疸の遷延などがある<sup>9)</sup>。これらの症状は甲状腺機能低下症に特異的なものではないため、乳幼児での甲状腺機能低下症は臨床的に診断し難いことがある。

Medsafeは、ICAの全体的なベネフィット/リスク・バランスは引き続き良好であると判断しており、乳幼児でのICA製品の用法に関する変更は勧告しない。

医療従事者は、乳幼児において、ICAを用いた造影検査の後、説明のつかない非特異的症狀や臨床状態の悪化がみられた場合、甲状腺機能低下症の可能性を考慮すべきである。早産児、および複数回画像検査を受けた乳幼児では、リスクが高まる可能性が高い。もし新生児や乳幼児(生後12カ月未満)にICAを用いるならば、造影剤を使用して5～7日後に甲状腺刺激ホルモン(TSH)<sup>J</sup>(FT<sub>4</sub><sup>K</sup>の同時測定あり/なし)をモニタリングすることを推奨する。

#### ◇規制措置

Medsafeは、さらに情報を得るため、この安全性問題をM<sup>2</sup>スキームの対象とした(モニタリング期間:2017年9月30日まで)。

#### 文献および関連資料

- 1) FDA. Drug Safety Communications. FDA advises of rare cases of underactive thyroid in infants given iodine-containing contrast agents for medical imaging. 2015.  
([www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM472938.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM472938.pdf))  
・NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.02 (2016/01/28) 参照。
- 2) Surks M. Iodine-induced thyroid dysfunction. *UpToDate*. 2016.
- 3) Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23;172(2):153-9.
- 4) Kornelius E, Chiou J-Y, Yang Y-S, Peng C-H, Lai Y-R, Huang C-N. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: A 6-year retrospective cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(9):3372-9.
- 5) Barr ML, Chiu HK, Li N, Yeh MW, Rhee CM, Casillas J, et al. Thyroid Dysfunction in Children Exposed to Iodinated Contrast Media. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;jc. 2016-1330.
- 6) Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Radiocontrast-induced thyroid dysfunction: is it common and what should we do about it? *Clinical endocrinology*. 2014;80(3):322-7.
- 7) Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Paediatric*

<sup>J</sup> thyroid-stimulating hormone

<sup>K</sup> free thyroxine (遊離サイロキシン)

*Thyroidology*. 26: Karger Publishers; 2014. p. 26-43.

- 8) Brown RS. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence (updated 21 March 2012). 2012. In: *Endotext* (internet) [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/))
- 9) LaFranchi S. Thyroid physiology and screening in preterm infants. *UpToDate*. 2013.



◇ **Rivaroxaban, dabigatran, およびapixabanによる脱毛症のリスク** (通知日:2016年5月30日<sup>L</sup>, 更新日:2017年2月7日)<sup>M</sup>

◇ **背景**

Medsafeは、新規経口抗凝固薬 (NOAC)<sup>N</sup>の使用に伴う脱毛症のリスクに着目して<sup>L</sup>, M<sup>2</sup>スキームの対象とし、2016年5月30日から12月31日までモニタリングを行った。

◇ **2017年2月7日付更新情報**

M<sup>2</sup> リスト掲載後のモニタリング期間中に、有害反応モニタリングセンター (CARM)<sup>O</sup>への新たな症例報告はなかった。この安全性懸念について調査・検討を行った結果、rivaroxaban, dabigatran, およびapixabanと脱毛症との関連は見出されなかった。Rivaroxaban, dabigatran, およびapixabanのベネフィット/リスク・バランスは引き続き良好であり、現時点で新たな措置は不要である。



◇ **Ticagrelor [‘Brilinta’]とうつ病/自殺傾向との関連** (通知日:2016年3月1日<sup>L</sup>, 更新日:2016年10月13日)<sup>P</sup>

◇ **背景**

WHOのデータベースに収載されたさまざまな国 (ニュージーランドを含む)からの報告により、ticagrelorとうつ病/自殺傾向に関する潜在的な安全性懸念が示唆されている。

Ticagrelor [‘Brilinta’]はacetylsalicylic acid (aspirin)との併用で、急性冠動脈症候群 [不安定狭心症、心筋梗塞 (心臓発作) など] の成人患者での血栓予防を適応とする。

Medsafeは、この安全性懸念をM<sup>2</sup>スキームの対象とし、2016年3月1日から9月30日までモニタリングを行った。

◇ **2016年10月13日付更新情報**

M<sup>2</sup> スキームのモニタリング期間中に、CARMへの新たな症例報告はなかった。この安全性懸念

<sup>L</sup> 2016年5月30日付で発行された最初の通知については NIHS 医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.14 No.18 (2016/09/08)を参照。

<sup>M</sup> <http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/2016/RivaroxabanDabigatranAndApixabanRiskofHairLoss.asp#update>

<sup>N</sup> novel oral anticoagulant

<sup>O</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

<sup>P</sup> <http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/2016/Ticagrelor.asp#Update>

について調査・検討を行った結果、ticagrelorとうつ病/自殺傾向との間に関連は見出されなかった。Ticagrelorのベネフィット/リスク・バランスは引き続き良好であり、現時点で新たな措置は不要である。

## 参考情報

### \*1: M<sup>2</sup> スキーム (medicines monitoring scheme)

CARMとMedsafeは、有害反応報告データベースに収載された、医薬品との関連が疑われる有害反応について、定期的に検討を行っている。その中で安全性懸念(safety concern)が見出され、より多くの自発報告があれば有用な情報が得られると考えられた場合、その安全性懸念をM<sup>2</sup>リストに掲載する。安全性懸念とする根拠は、CARMが受けた複数の報告のこともあれば、エビデンスが十分記載された単一の症例のこともある。安全性懸念がM<sup>2</sup>リストに載せられるのは6か月間であるが、これは医薬品あるいは有害反応にもよる。

M<sup>2</sup> スキームの詳細はMedsafeの下記サイトを参照。

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/M2MedicinesMonitoring.asp>

## ◆関連する医薬品安全性情報

・ヨード造影剤による甲状腺機能低下症のリスク:

【米FDA】Vol.14 No.02 (2016/01/28), 【カナダHealth Canada】Vol.15 No.13 (2017/06/29, 本号)

・Rivaroxaban, dabigatran, およびapixabanによる脱毛症のリスク:

【NZ MEDSAFE】Vol.14 No.18 (2016/09/08)

## 薬剤情報

- ◎Ethiodized oil [ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル, Ethyl ester of iodinated poppy-seed oil fatty acid, 油性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Iodixanol [イオジキサノール, 非イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Iohexol [イオヘキソール (JP), 非イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Sodium Amidotrizoate [{アミドトリゾ酸, Amidotrizoic Acid (JP)}, {アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン注射液, Meglumine Sodium Amidotrizoate Injection (JP)}, Diatrizoate sodium (USP), Diatrizoate meglumine (USP), イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ioversol [イオベルソール, 非イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Iopamidol [イオパミドール (JP), 非イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Rivaroxaban [リバーロキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dabigatran [ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etexilate Methanesulfonate, 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Apixaban [アピキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Ticagrelor〔チカグレロル, ADP受容体拮抗薬, 抗血小板薬〕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