



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.22 (2018/11/01)

目 次

各国規制機関情報

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

- 糖尿病治療薬SGLT2阻害薬：重篤な性器・陰部の感染症がまれに発現することにFDAが注意喚起2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 2018年7月9～12日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル6
 - 抗レトロウイルス薬と自己免疫性肝炎
 - 静注用ヒト免疫グロブリンとループス様症候群および皮膚エリテマトーデス

【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- SGLT2阻害薬：安全性に関する注意喚起—糖尿病性ケトアシドーシスと外科手術9

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関す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.16(2018) No.22(11/01) R01

【米FDA】

- 糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬：重篤な性器・陰部の感染症がまれに発現することに FDA が注意喚起

FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日：2018/08/29

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm618908.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM618466.pdf>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要約

FDAは、SGLT2阻害薬(2型糖尿病治療薬クラスの1つ)の使用に伴い、まれではあるが重篤な性器・陰部の感染症が発現した症例が報告されていることに注意喚起する。このまれではあるが重篤な感染症とは会陰部壊死性筋膜炎であり、フルニエー壊疽とも呼ばれる。FDAは、すべてのSGLT2阻害薬の処方情報および患者向け医薬品ガイド^Aに、このリスクに関する新たな注意を記載するよう求めている。

◇背景

SGLT2阻害薬は、2型糖尿病の成人患者において、食事・運動療法と組み合わせて血糖値を下げるため補助療法としての使用がFDAにより承認されている。SGLT2阻害薬は、腎臓に作用して尿への糖排出を促進することで血糖値を下げる。SGLT2阻害薬は2013年に初めて承認を受け、現在、canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, およびertugliflozinがある。さらに、empagliflozinは、2型糖尿病および心疾患を有する成人患者における心臓発作および脳卒中による死亡リスク低減の適応についても、承認を受けている^B。2型糖尿病は、治療しなかった場合、失明、神経や腎臓の障害、心疾患など、重篤な問題を引き起こすおそれがある。

◇患者向け勧告

性器または性器から直腸の間の部位に圧痛、発赤、腫脹などの症状が発現し、100.4°F^Cを超え

^A Medication Guide

^B 日本では、この適応では承認されていない。(訳注)

^C 約38.7°C(訳注)

る発熱か全身状態の不良がある場合、直ちに医師の診察を受けること。これらの症状は急速に悪化することがあるため、直ちに治療を受けることが重要である。

SGLT2阻害薬が処方される度に、患者向け医薬品ガイドに目を通すこと。新たな情報あるいは重要な追加情報が記載されていることがあるためである。医薬品ガイドには医薬品の使用に伴うベネフィットとリスクが説明されている。

◇医療従事者向け勧告

患者に上述の症状が発現した場合、フルニエー壊疽か否かの診断を行うこと。フルニエー壊疽が疑われた場合、直ちに広域スペクトルの抗菌薬による治療を開始し、必要ならば外科的デブリードマン^Dを行うこと。

SGLT2阻害薬の使用を中止し、血糖値を緊密にモニターして、血糖コントロールのための適切な代替療法を行うこと。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

全般的に、男女でのフルニエー壊疽の発生率に関する発表論文は非常に限られている。State Inpatient Database (SID)を用いて米国の13州(2001年)および21州(2004年)の民間病院593施設のデータを調査・解析した論文では、米国でのフルニエー壊疽の年間発生率は男性10万人あたり1.6人で、50～79歳の男性が最も発生率が高い(10万人あたり3.3人)と報告されている。論文ではフルニエー壊疽の女性での症例39例が報告されているが、研究者は女性については発生率の推定を行わず記述的解析にとどめた。というのは、フルニエー壊疽の識別・確定法が男女で異なっており(すなわち、女性ではフルニエー壊疽の診断コードがなく、男性では診断コードがある)、女性のフルニエー壊疽の報告症例数が低くなっていることから、発生率に関して意味のある解析ができなかったためである¹⁻³⁾。

2013年3月(SGLT2阻害薬の最初の承認時)から2018年2月までのFDAの有害事象報告システム(FAERS)^Eデータベース、および2018年5月までの医学文献を検索したところ、SGLT2阻害薬の使用患者でのフルニエー壊疽が12例見出された^{4,6)}。患者の年齢は38～78歳であった。7例は男性、5例は女性であった。フルニエー壊疽の発現までの平均期間は9.2カ月(範囲:7日～25カ月)であった。SGLT2阻害薬クラスのすべての医薬品(ertugliflozinを除く)について、フルニエー壊疽との関連がみられた。ErtugliflozinはSGLT2阻害薬の最も新しい承認薬であるため、フルニエー壊疽のリスクについて評価するには患者の使用実績が不十分である。しかしながら、ertugliflozinもSGLT2阻害薬であることから、このまれではあるが重篤な感染症について同様のリスクがあると予想される。

この12例では、全例が入院し、1例は死亡した。全12例が外科的デブリードマンを要したが、そ

^D 創面切除

^E FDA Adverse Event Reporting System

のうち5例は2回以上の外科的デブリードマンを要し、1例は皮膚移植を要した。4例の臨床経過では、糖尿病性ケトアシドーシス、急性腎障害、および敗血症性ショックを合併し、その結果、入院期間の延長や死亡に至った。2例はリハビリテーション病院に移された。8例でSGLT2阻害薬の使用が中止された。1例は死亡し、3例はSGLT2阻害薬の継続または中止に関する情報が記載されていないかった。

糖尿病自体がフルニエー壊疽のリスク因子として知られているため、FDAは他のいくつかの抗糖尿病薬クラス(insulin, ビグアナイド系薬, スルホニル尿素系薬, およびDPP-4^F阻害薬)の使用に伴う症例もFAERSで検索し、SGLT2阻害薬の使用患者でのフルニエー壊疽の症例は、基礎疾患である糖尿病に関連する可能性の方が高いのかを評価しようとした。この調査で、1984～2018年の34年間のFAERSのデータから新たに特定された症例は6例のみであった。この6例は全員男性であり、年齢中央値は57歳(範囲:42～71歳)であった。このうち5例が入院し、1例が死亡した。これは、SGLT2阻害薬の使用に伴うフルニエー壊疽の症例(より短い期間により多くの症例が報告されていた、男女両方の症例があった)とは明らかに異なる結果であった。ただし、FAERSのデータには限界があり、また、有害事象が報告されるか否かには多くの要因が影響することがある。

文献および関連資料

- 1) Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, Broghammer JA, Klein MB, Mack CD, Wessells H. Fournier's gangrene: population based epidemiology and outcomes. *J Urol* 2009;181:2120-6.
- 2) Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, Klein MB, Wessells H. Fournier's gangrene: management and mortality predictors in a population based study. *J Urol* 2009;182:2742-7.
- 3) Sorensen MD, Krieger JN. Fournier's gangrene: epidemiology and outcomes in the general US population. *Urol Int* 2016;97:249-59.
- 4) Cecilia-Chi W, Lim-Tio S. Fournier's syndrome: a life threatening complication of SGLT2 inhibition in poorly controlled diabetes mellitus. 2016 Joint Annual Scientific Meeting of the Australian Diabetes Educators Association (ADEA) and Australian Diabetes Society (ADS). Abstract number 265.
- 5) Kumar S, Costello AJ, Colman PG. Fournier's gangrene in a man on empagliflozin for treatment of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2017;34:1646-8.
- 6) Omer T, Sree Dharan S, Adler A. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin and Fournier's gangrene: A life threatening severe adverse outcome: Case report. *Diabet Med* 2018;35(Suppl 1):100.
- 7) IQVIA, Total Patient Tracker (TPT) database. 2017. Extracted January 2018.

関連情報

・FDAのSGLT2阻害薬関連情報サイト:

^F dipeptidyl peptidase-4

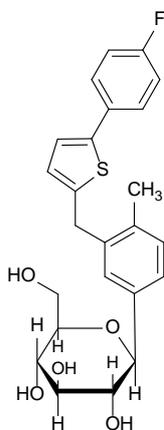
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm446852.htm>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

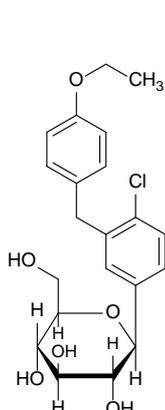
【WHO】Vol.15 No.19 (2017/09/21) (SGLT2阻害薬と陰部そう痒症)

薬剤情報

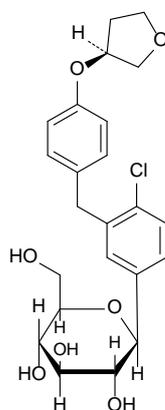
- ◎Canagliflozin [カナグリフロジン水和物, Canagliflozin Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dapagliflozin [ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物, Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Empagliflozin [エンパグリフロジン, SGLT2阻害剤, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ertugliflozin [SGLT2阻害剤, 2型糖尿病治療薬] 海外: 発売済



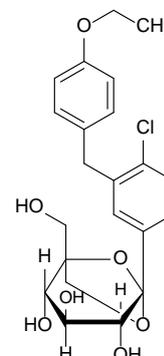
Canagliflozin



Dapagliflozin



Empagliflozin



Ertugliflozin

Vol.16(2018) No.22(11/01) R02

【 EU EMA 】

- 2018年7月9～12日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(抗レトロウイルス薬, 静注用ヒト免疫グロブリン)

PRAC recommendations on signals adopted at the July 2018 PRAC meeting

Signal management

通知日:2018/08/06

https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-july-2018-prac-meeting_en.pdf

(抜粋)

本記事は, 2018年7月9～12日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で, シグナルに関して討議され, 採択された勧告の概要である。

PRACからMAH^Bに補足情報提出の勧告があった場合, MAHが直接その勧告に対応する。シグナルに関して検討された結果, 規制措置(製品情報改訂など)が勧告された場合, 中央承認薬 (CAP)^CではPRACの勧告内容がCHMP(医薬品委員会)^Dへ承認を得るため提出され, 各国承認薬 (NAP)^Eでは勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Fへ情報提供のため提出される。その後, PRACの勧告に従った対応をMAHが取るが見込まれる。

PRACは, 必要に応じて, EMAまたは加盟国による追加解析の実施を勧告する場合もある。

中央承認薬については, 本記事の公表時には, PRACからの製品情報改訂の勧告に関し CHMPの会議(2018年7月23～26日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更(variation)については, CHMPが評価する。

各国承認薬については, 当該加盟国の関係当局が, シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

^C Centrally Authorised Product(中央審査方式で承認された医薬品)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E Nationally Authorised Product(各国審査方式で承認された医薬品)

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

(抜粋)

製品情報改訂が勧告された医薬品^G

1. 抗レトロウイルス薬(CAP^C, およびCAP以外)

抗レトロウイルス薬一覧:

abacavir; abacavir/dolutegravir/lamivudine; abacavir; abacavir/lamivudine/zidovudine;
 atazanavir; atazanavir/cobicistat; bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide;
 darunavir; darunavir/cobicistat; darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide;
 didanosine; dolutegravir; dolutegravir/rilpivirine; efavirenz;
 efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil;
 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide;
 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil; emtricitabine;
 emtricitabine/rilpivirine/ tenofovir alafenamide; emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil;
 emtricitabine/tenofovir alafenamide; emtricitabine/tenofovir disoproxil; enfuvirtide;
 etravirine; fosamprenavir; indinavir; lamivudine; lamivudine/tenofovir;
 lamivudine/zidovudine; lopinavir/ritonavir; maraviroc; nevirapine; raltegravir; rilpivirine;
 ritonavir; saquinavir; stavudine; tenofovir disoproxil; tipranavir; zidovudine

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:自己免疫性肝炎

PRACは、EudraVigilanceおよび文献からのエビデンス、ならびにMAHからの回答を検討した結果、HIV治療用の抗レトロウイルス薬のMAHに対し、製品情報改訂のための変更(variation)を3カ月以内に提出するよう勧告した。患者用添付文書(package leaflet)は、すでに肝炎に伴う症状に関する記載があるため、改訂する必要はないと判断された。

◇製品表示改訂に関する勧告内容

SmPC^Hの“Special warnings and precautions for use(特別な警告および使用上の注意)”の“Immune reactivation syndrome(免疫再活性化症候群)”, および“Undesirable effects(望ましくない作用)”の項に、自己免疫障害の例として、グレーブス病に加え、自己免疫性肝炎を追加する。

2. 静注用ヒト免疫グロブリン(IVIg)^I(CAP^C, およびCAP以外)

◇安全性シグナルとして特定された有害事象:ループス様症候群およびその関連のADR用語

PRACは、ループス様症候群およびその関連のADR用語(皮膚エリテマトーデス)に関する

^G 原則として、日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品以外は省略している。

原文には、製品情報改訂の勧告には至らず「補足情報提出が勧告された医薬品」および「その他の勧告が行われた医薬品」のリストも掲載されているが、本記事では省略した。(訳注)

^H Summary of product characteristics(製品概要)

^I Human normal immunoglobulin for intravenous administration

Blood Product Working Party(血液製剤作業部会)の見解,ならびに関係企業から提出されたデータなど,入手したエビデンスを検討した結果,静注用ヒト免疫グロブリン(IVIg)を含有する医薬品のMAHに対し,製品情報改訂のための変更を3カ月以内に提出するよう勧告した。

◇製品表示改訂に関する勧告内容

SmPCの“Undesirable effects”の項に,まれに発現する一過性の皮膚反応の例としてループス様症候群(頻度は不明)を追加する。

患者向け添付文書の“Possible side effects(起こり得る副作用)”の項については,記載内容に皮膚エリテマトーデスの臨床症状がすでに含まれているため,改訂は不要である。

関連情報

- EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて,詳しくは下記サイトを参照:
Questions and Answers on signal management
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

Vol.16(2018) No.22(11/01) R03

【 豪TGA 】

●SGLT2 阻害薬:安全性に関する注意喚起—糖尿病性ケトアシドーシスと外科手術

Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: Safety advisory - diabetic ketoacidosis and surgical procedures**Alerts**

通知日:2018/07/18

<https://www.tga.gov.au/alert/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors>

(抜粋)

TGAは、SGLT2阻害薬の使用に伴う糖尿病性ケトアシドーシスのリスクに関する警告を強化するため、SGLT2阻害薬の製造業者とともに製品情報の改訂に取り組んでいることを消費者および医療従事者に通知する。このリスクは、外科手術やその他の医療処置を受けた患者で特に高くなる。オーストラリア国内において、SGLT2阻害薬の使用患者での糖尿病性ケトアシドーシスの症例報告が増加していることから、今回の措置に至った。

オーストラリアで現在販売されているSGLT2阻害薬には、dapagliflozinおよびempagliflozinがある。

SGLT2阻害薬の使用と糖尿病性ケトアシドーシスとの関連は知られており、SGLT2阻害薬の製品情報^Aおよび消費者向け医薬品情報^Bには、この起こり得る副作用に関する情報が記載されている。

TGAは、「正常血糖ケトアシドーシス」^Cのいくつかの症例を含め、糖尿病性ケトアシドーシスの報告を継続的に受けている。その中には、麻酔もしくは軽度の鎮静を要する外科手術またはその他の医療処置(心血管手術、肥満手術、整形外科手術、消化管手術など)を受けた患者での報告もいくつか含まれていた。

また、TGAが受けた報告には、SGLT2阻害薬を処方された1型糖尿病患者での症例も含まれていた。1型糖尿病患者でのSGLT2阻害薬の使用は承認されていない。

上記のような外科手術以外の症例で報告されていたリスク因子は、急性疾患(感染症など)、胃腸疾患、心血管疾患、脱水、栄養不良/カロリー制限、insulinのアドヒアランス不良、insulinの用量減量などであった。

◇医療従事者向け情報

2018年3月21日時点でTGAの有害事象報告データベース(DAEN)^Dに、empagliflozinまたはdapagliflozinのいずれかが被疑薬と報告された糖尿病性ケトアシドーシスまたは代謝性アシドーシ

^A Product Information

^B Consumer Medicine Information

^C euglycaemic ketoacidosis 血糖値低値で生じる非定型糖尿病性ケトアシドーシス

^D Database of Adverse Event Notifications

スの症例が219例収載されていた。報告数の増加が顕著になってきたのは2017年の中頃からであり、2017年12月以降、57例の報告を受けている (empagliflozin 30例, dapagliflozin 27例)。いずれの報告でも、糖尿病性ケトアシドーシスを引き起こしたと考えられる直接的な要因^Eは明記されていなかった。2017年12月以降に受けた57例の報告のうち17例では、大きな外科手術またはその他の医療処置で周術期にSGLT2阻害薬を使用したと報告されていた。1型糖尿病患者にSGLT2阻害薬が処方された症例報告が7例あった。1型糖尿病の患者でのSGLT2阻害薬の使用は承認されていない。14例では、急性疾患が報告されていた。糖尿病性ケトアシドーシスが発現しやすくなる要因^Fが複数報告されていた症例もあった。

患者をSGLT2阻害薬により治療している場合には、糖尿病性ケトアシドーシスの潜在的リスクに留意すること。糖尿病患者がケトアシドーシスを発現しやすくなる要因には下記のようなものがある。

- 外科手術
- 急性疾患(特に感染症)
- Insulinの用量減量
- 低炭水化物食
- 栄養不良/カロリー制限
- 重度の脱水
- ケトアシドーシスの既往
- 何らかの原因によるinsulin欠乏 (インスリンポンプの不具合, 膵炎または膵臓手術の既往など)
- アルコール乱用

大手術の前にはSGLT2阻害薬による治療を中止すべきである。手術後に患者の状態が安定し、正常に経口摂取ができるようになれば、治療を再開することができる。外科手術以外でケトアシドーシスが発現しやすくなることが知られている要因のある患者では、ケトアシドーシスが発現していないかのモニタリング、およびSGLT2阻害薬の一時的な使用中止を検討すること。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.14 No.10 (2016/05/19), 【英MHRA】Vol.13 No.15 (2015/07/30), 【米FDA】Vol.14 No.02 (2016/01/28), Vol.13 No.12 (2015/06/18)

薬剤情報

©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

^E precipitating factor

^F predisposing factor

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阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子