

FDA の医薬品安全性情報 2004 年 5 月 掲載分

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

1. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/05/05 , 通知日 2004/04/20)

2004 Safety Alert: [Oxandrin] (oxandrolone , USP)

2004 年安全性警告:[Oxandrin](oxandrolone , USP)(医療従事者向け)

Savient Pharmaceuticals 社は、全身の抗凝固に経口抗凝固薬 warfarin を併用している患者に、同社の['Oxandrin'] (oxandrolone) を使用する際の重要な安全性情報を更新する。

Testosterone の合成誘導体である ['Oxandrin']は、大規模な手術、慢性感染症または重篤な外傷後の体重減少後の体重増加促進、あるいは標準体重まで増加または標準体重を維持できない病態生理学的要因不明の患者における体重増加を促進、コルチコステロイドの長期投与に伴う蛋白異化を調整、またしばしば骨粗鬆症に伴う骨痛を緩和する補助療法としての適応を持つ。

蛋白同化アンドロゲン性ステロイド群は、特に経口抗凝固薬に対する感受性を増加し、望ましい PT (プロトロンビン時間) を維持するために抗凝固薬の投与量の減量が必要となる可能性がある。これまで、どの蛋白同化アンドロゲン性ステロイドに対しても特別な指示はなかった。Savient 社が実施した最近の臨床試験は、被験者が['Oxandrin']による治療も受けている場合、治療効果を得るために必要な warfarin の投与量の著しい減少 (80 ~ 85%) が示された。同試験結果は有意で、これを受けて FDA は、['Oxandrin']のラベリングの改訂を承認した。これは['Oxandrin']に限定され、他の蛋白同化アンドロゲン性ステロイドに適応されると見ることはできない。

使用上の注意：Oxandrolone と warfarin の併用は、INR (国際標準比) または PT の予期せぬほど大幅な上昇をもたらす可能性がある。Warfarin による治療を受けている患者に oxandrolone を処方する場合は、望ましい INR 値を維持し、深刻な出血を起こすリスクを低減するために、warfarin の投与量の著しい減量が必要な可能性がある。

患者向け情報：医師は、どのような warfarin の使用および出血についても、直ちに報告するよう患者に指示すべきである。

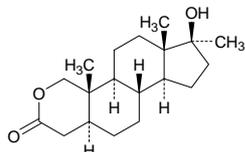
薬物相互作用：Warfarin を併用している 15 人の健常人に 5mg または 10mg を 1 日 2 回投与する oxandrolone の用量試験で、S-warfarin の半減期の平均値が 26 ~ 48 時間に増加し、AUC は 4.55 ~ 12.08 ng*hr/mL となり、R-warfarin の半減期においても類似の増加が見られた。顕微鏡的血尿 (9/15) および歯肉出血 (1/15) も見られた。INR を 1.5 に維持するためには、平均 warfarin 投与量を 6.13 mg/日から 1.13 mg/日にし、5.5 分の 1 に減少すること (warfarin 投与量の約 80 ~ 85% の減少) が必要であった。すでに warfarin による治療を開始している患者で oxandrolone による治療を開始する際は、INR または PT を注意深くモニターし、必要であれば、INR または PT が安定するまで warfarin 投与量を調節すべきである。さらに、oxandrolone の投与量を変更または投薬を中止する際、両剤を服用している患者においては、INR または PT の注意深いモニターおよび必要であれば warfarin 投与量の調節が、推奨される。潜血の徴候および症状について、

患者を注意深くモニターしなければならない。

['Oxandrin']は、2.5mg および 10mg の錠剤で入手可能である。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/oxandrin.htm>

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#oxandrin>



オキサンドロロン (Oxandrolone , 蛋白同化ステロイド剤) 海外 : 発売済

2. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/05/12 , 通知日 2004/05)

Changes to Labeling for [Desyrel](Trazodone Hydrochloride) Tablets

[Desyrel](trazodone hydrochloride) 錠のラベリング改訂について (医療従事者向け)

Bristol-Myers Squibb 社は , [Desyrel] (trazodone hydrochloride) 錠に関する重要な添付文書改訂を通知する。 [Desyrel] はうつ病治療が適応症医薬品である。 Bristol-Myers Squibb 社が FDA との緊密な連携下に , 新たなラベリング記載内容の改訂への対応を完了した。

臨床薬理の項目の変更等の記載内容の改訂

代謝: ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 研究で , trazodone は CYP3A(チトクロム P450 3A4) により活性代謝物 mCPP (m-chlorophenylpiperazine) に代謝されることが示されている。その他の代謝経路も trazodone の代謝に関与している可能性があるが , まだ十分に解明されていない。

排泄: 一部の患者では , [Desyrel] は血漿中に蓄積する可能性がある。

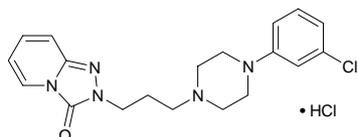
薬物相互作用: 使用上の注意の相互作用の項も参照のこと。 *In vitro* 薬物代謝研究で trazodon は CYP3A4 の基質であること , また trazodon の代謝は CYP3A4 阻害剤である ketoconazole , ritonavir , indinavir により阻害されることが明らかにされている。健康常人 10 例について ritonavir 短期間投与 (200mg 1 日 2 回を 4 日間) での trazodone 単回投与 (50mg) の薬物動態への影響を調べた。 Trazodone の Cmax は 34% 増 , AUC は 2.4 倍 , 半減期は 2.2 倍に増大し , クリアランスは 52% に低下した。 Ritonavir と trazodone を併用した場合には悪心 , 低血圧 , 失神等の副作用が観察された。 Carbamazepine は CYP3A4 を誘導する。 Carbamazepine 1 日 400mg と trazodone 1 日 100mg から 300mg を併用すると , carbamazepine は trazodone および mCPP の血漿中濃度を単独投与の場合に比べ , それぞれ 76% , 60% に低下させた。

さらに , 使用上の注意の薬物相互作用の項は以下のように更新された。

In vitro 薬物代謝研究より , trazodone は CPY3A4 阻害剤と併用すると薬物相互作用の可能性が示唆されている。強力な CPY3A4 阻害剤である ritonavir を 1 日 2 回 , 2 日間投与後 , trazodone の Cmax , AUC , 消失半減期は増大し , クリアランスは低下した。 Ritonavir と trazodone を併用すると悪心 , 低血圧 , 失神等の副作用が観察された。 Ketoconazole , indinavir およびその他の CPY3A4 阻害剤 , 例えば itraconazole や nefazodone 等は trazodone の血漿中濃

度を大幅に上昇させ副作用の可能性を高めると考えられる。Trazodone を強力な CPY3A4 阻害剤と併用する場合には、trazodone の減量を考慮すること。Carbamazepine は trazodone と併用すると、trazodone の血漿中濃度を低下させる。両剤を併用している場合には、trazodone を増量する必要があるかどうか確認するために患者の観察を十分に行うこと。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Desyrel>



塩酸トラゾドン(Trazodone Hydrochloride ,Serotonin2 antagonist/reuptake inhibitor ,SARI)

国内：発売済 海外：発売済

3. CDER (2004/05/24)

2003 Report to the Nation Improving Public Health through Human Drugs

Drug Safety and Quality

医薬品の安全性と品質

2003 年の医薬品安全性および品質に関する主な活動。

- ・医薬品有害事象 370,887 件の報告を処理し評価した(29,955 件の個人からの直接報告を含む)。
- ・投薬過誤約 3,000 件を検討。半数の過誤は間違いやすいラベリングのために生じていた。
- ・医薬品の開発中および市販後に、リスク管理法に対する我々の提案に対し、消費者および専門家を集め公的なワークショップを開いた。
- ・医薬品の安全性データの質的な分析のための高度なソフトウェア開発への共同研究および開発合意に調印。
- ・通常、病院で使用される OTC 薬およびすべての処方薬にバーコードを付加することを求める規制を提言し、2004 年に法制化された。
- ・医薬品の宣伝が公正なリスクとベネフィットのバランスを示し、偽りや誤解を招かないよう 737 のレターを発行。
- ・処方せんなしで売買される処方薬に関し政策を明確にし、それらを U.S. drug regulatory system に組み込むよう推進。
- ・偽造医薬品の迅速な特定のための技術開発。
- ・備蓄薬の有効期限延長。

1. 医薬品の安全性

1) AERS (Adverse Event Reporting System , 副作用報告システム)

コンピュータ化されたシステムにより、MedWatch からの自発的な副作用報告と製造業者からの報告を組み込んでいる。これらの報告では、しばしば重篤な、未知の医薬品関連事象の可能性の「徴候」が示される。その場合、さまざまな疫学のおよび分析的なデータベース、研究その他の手段や情報源を用いて、仮説の検証をさらに行う。

(1) Adverse event reporting

2003年、医薬品関連の有害事象と疑われる370,887件の報告を受けた(図)。

- ・22,955件の個人からMedWatchへの直接報告。
- ・製造業者による144,310件の15-day(迅速)報告。
- ・製造業者による58,998件の重篤な有害事象の定期報告。
- ・製造業者による144,624件の重篤でない有害事象の定期報告。

(2) 報告の種類

・ Direct reports from MedWatch

個人(通常は医療従事者)が疑わしい重篤な有害事象を直接報告。

・ 15-day (expedited) reports

製造業者が、問題の発見から15日以内にできるだけ速やかに、重篤な予期しなかった有害事象を報告。

・ Manufacturer periodic reports

重篤でなく、またラベリングに記載のあるような、すべての有害事象。市販後3年間は年4回提出され、その後は年に1回。重篤でない報告は、1998年からは別枠表示となっている。

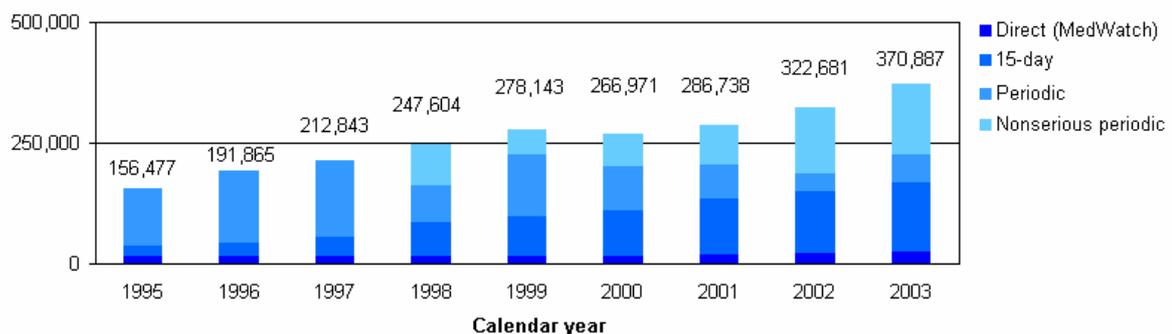


図 Post-Marketing Adverse Event Reports

2) 電子媒体による提出

大部分の報告が電子媒体を利用しているため、AERSが導入された。紙面によるものから電子媒体による報告形式に移行途中である。先行プログラムにおいて、6社の主な製薬会社からの個人症例安全性報告を電子媒体で受理している。AERSに電子媒体によって提出された報告は2003年に我々が受けた15-day report(迅速報告)の21%にあたる。電子媒体による提出により、1報告ごとに少なくとも30%の報告受理コストが削減できると予測している。

2. MedWatch アウトリーチと報告

以下のような手段により、医薬品の安全な使用を支援するMedWatchプログラムを運営する。

- ・インターネット上で新規の安全性情報を迅速に公開すること、および医療従事者、(公的)団体、国民および専門的学会、保健機関、患者・消費者団体を含むMedWatchパートナーに、電子メールで通知すること。
- ・医療従事者や国民がすべてのFDAの規制医薬品に対する重篤な有害事象、医薬品の品質に関

わる問題および投薬過誤または服用ミスを自発的に報告する手段を提供。報告は、電子メール、ファックス、電話もしくはインターネットにより提出できる。主に医療従事者からの直接報告は1998～2003年にかけて51%増加した。

- ・投薬過誤または服用ミスを含む重篤な有害事象および製品の問題を認識し報告することの重要性について医療従事者や消費者を指導。教育プログラムはインターネットアウトリーチ、講演、記事および展示物を含む。

電子メール通知サービスに登録している個人の医療従事者および消費者は40,000人以上に増加した。また、170のMedWatchパートナー組織を持っている。昨年、以下の情報が送付された。

- ・医薬品安全性警告33件。
- ・毎月25～45件の安全性関連のラベリング改訂。

3. Medication Guide

重篤な著しい健康懸念のある特定の処方薬に対して、患者向けの情報文書を要請する可能性がある。この情報文書をMedication Guideと呼び、薬が安全にまた有効に使われる上で必要である。昨年は以下の薬について出された。この文書は調剤時、患者に渡される。

- ・[Lariam] (mefloquine hydrochloride)
- ・Lindane Shampoo (generic product)
- ・Lindane Lotion (generic product)
- ・[Claravis] (isotretinoin) および[Sotret] (isotretinoin) ([Accutane] および [Amnesteem] (isotretinoin) についてはすでに文書が出されている。)

4. 投薬過誤の防止

毎月約250件の投薬過誤の報告を検討した。約半数が類似のラベル、貧弱な包装デザインおよび紛らわしい名前等のような間違いやすいラベリングによるものである。これらの報告の根本的な原因を分析し、その結果、更なる過誤を避けるためこれらの製品のラベル、ラベリングおよび/または包装を改訂する可能性もある。

1) 病院での医薬品にバーコードを要請

バーコード規制は、医療従事者が患者に適切な用量で、適切な時期に、適切な医薬品を確実に提供することを支援することにより、予防可能な投薬過誤を防ぐことを目的とする。規制は高度な情報システムの広範な採用を支援する。これにより85%も投薬過誤を減少した病院もある。

この規制により500,000件近い有害事象および輸血事故防止の一助となり、20年にわたり医療費を930億円削減すると予測する。

5. 安全性に基づいた医薬品回収

1) 2003年は安全性に基づいた回収はなし

安全上の理由から、医薬品の有効成分により医薬品を市場から回収する必要がある場合がある。2003年には米国において安全上の理由による回収はなかった。

2) 最近安全性に基づいて回収された医薬品

医薬品名(承認年/回収年)

Phenylpropanolamine * 1 (-/2000)	Terfenadine (1985/1998)	Cerivastatin (1997/2001)
Fenfluramine (1973/1997)	Encainide (1986/1991)	Grepafloxin (1997/1999)
Azaribine (1975/1976)	Astemizole (1988/1999)	Mibefradil (1997/1998)
Ticrynafen (1979/1980)	Flosequinan (1992/1993)	Troglitazone (1997/2000)
Zomepirac (1980/1983)	Temafloxacin (1992/1992)	Rapacuronium (1999/2001)
Benoxaprofen (1982/1982)	Cisapride (1993/2000)	Alosetron*3 (2000/2000)
Nomifensine (1984/1986)	Dexfenfluramine * 2 (1996/1997)	
Suprofen (1985/1987)	Bromfenac (1997/1998)	

*1 : FDA は未承認。 *2 : NME (新規化合物) ではない。 *3 : 2002 年に制限付で再発売。

<http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2003/rtn2003.htm>