

医薬品安全性情報 Vol.10 No.02 (2012/01/19)

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>

I. 各国規制機関情報

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

- Romiplostim [‘Nplate’], eltrombopag [‘Promacta’]: リスク評価・軽減対策 (REMS) の変更 2
- Dabigatran etexilate mesylate [‘Pradaxa’]: 重篤な出血性事象の市販後報告に関する安全性レビュー 5
- 注意欠陥/多動性障害 (ADHD) 治療薬: 成人でも心血管リスク上昇を示さず 8
- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI): 妊娠中の使用とまれな新生児遷延性肺高血圧症のリスク 9
- Simvastatin [‘Zocor’]: Amiodarone との併用時の用量制限を改訂 14
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2011 年 11 月) 15

【カナダ Health Canada】

- Ursodiol (ursodeoxycholic acid: UDCA): 高用量での使用と肝臓の重篤な有害事象との関連 18
- Bevacizumab [‘Avastin’]: 失明に至る重度の感染症 (眼内炎) の報告 20

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.10 (2012) No.02 (01/19) R01

【 米 FDA 】

• Romiplostim [‘Nplate’], eltrombopag [‘Promacta’]: リスク評価・軽減対策 (REMS) の変更
Modified Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Nplate (romiplostim) and Promacta (eltrombopag)

Drug Safety Communication

通知日: 2011/12/06

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm280165.htm>

(抜粋)

FDA は、血小板造血刺激因子製剤である romiplostim [‘Nplate’] 注射剤および eltrombopag [‘Promacta’] 錠剤について、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策) の変更を承認した。この変更により、供給制限や追加の安全性データ収集の要求など REMS の一部分が削除される。

処方者、医療施設、薬局、患者は今後、romiplostim [‘Nplate’] および eltrombopag [‘Promacta’] の処方、調剤、使用に際して REMS プログラムに登録する必要はない。

しかし、医療従事者および患者は、[‘Nplate’] や [‘Promacta’] の使用に伴い依然として重篤なリスクがあることを認識すべきである。[‘Nplate’] と [‘Promacta’] の添付文書および Medication Guide (患者向け医薬品ガイド) を改訂し、これらの医薬品による治療に伴うリスクに関し、現在のデータを反映させた。

…… Romiplostim [‘Nplate’] および eltrombopag [‘Promacta’] について ……………

- 他の医薬品や脾臓摘出で十分な効果が得られなかった慢性免疫性 (特発性) 血小板減少性紫斑病 (ITP) の成人患者において、血小板減少の改善に用いられる。
- 出血リスクを低下させるため、血小板数を約 50,000/ μ L に維持する目的で用いられる。
- ITP は、血中の血小板数が異常に減少し、通常と異なる挫傷や出血を生じる可能性のある疾患である。

……………

2008 年の承認時には、[‘Nplate’] と [‘Promacta’] の使用実績は限られており、FDA は安全性への懸念から、これらの医薬品のベネフィットがリスクを確実に上回るよう、供給制限や新たな安全性データの収集を含めた REMS の策定を要求した。[‘Nplate’] や [‘Promacta’] に伴うリスクには、骨髄の変化、血栓形成のリスク上昇、血液がん増悪の可能性、これらの医薬品の使用中止後に起こる血小板減少症の悪化などがある。REMS の目的は、これらの医薬品による治療の開始前およ

び治療中に、患者と医療従事者がリスクとベネフィットを十分検討した上で判断することを推進し、これらの医薬品の適正使用を確実にいき、長期間の安全性と安全使用を確保することであった。しかし、ITP患者が有する基礎疾患により、REMSプログラムで収集された安全性データの解釈が困難であった。FDAは、これらの医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを確実にするためには、安全性データ収集に関するREMSの要求事項は、今後は不必要と判断した。FDAは、[‘Nplate’]および[‘Promacta’]の長期安全性は、現在進行中の臨床試験、市販後研究、市販後の有害事象報告により確立されるであろうと結論した。

FDAは[‘Nplate’]および[‘Promacta’]の安全性リスクについて引き続きモニタリングを行い、ベネフィットとリスクに関する新たな情報があれば通知する予定である。

◇医療従事者向けの追加情報

◇医療従事者は今後、以下の事項を行う必要はない。

- ・[‘Nplate’]の処方にあたり、Nplate NEXUS (Network of Experts Understanding and Supporting Nplate and Patients)プログラムへの登録。
- ・[‘Promacta’]の処方にあたり、Promacta CARESプログラムへの登録。
- ・[‘Nplate’]または[‘Promacta’]を使用する患者に関する定期安全性報告書への記入。

◇医療施設は今後、以下の事項を行う必要はない。

- ・Nplate NEXUSプログラムへの登録。
- ・Promacta CARESプログラムへの登録。
- ・[‘Nplate’]の調剤にあたり、処方者および患者がNplate NEXUSプログラムに登録していることの確認。

◇薬局/薬剤師は今後、以下の事項を行う必要はない。

- ・Promacta CARESプログラムへの登録。
- ・[‘Promacta’]の調剤にあたり、処方者および患者がPromacta CARESプログラムに登録していることの確認。

◇医療従事者は、[‘Nplate’]および[‘Promacta’]を処方する際には、今後も処方情報で最新の推奨事項を確認すること。

◇医療従事者は患者に対し、[‘Nplate’]や[‘Promacta’]の処方時に渡される Medication Guide (患者向け医薬品ガイド)を読むよう促すこと。

◇医療従事者は、[‘Nplate’]や[‘Promacta’]に関連する有害事象を今後もFDA MedWatchプログラム^Aに報告すること。

◇データの要約

Romiplostim[‘Nplate’]およびeltrombopag[‘Promacta’]は、副腎皮質ステロイド薬や免疫グロ

^A <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

ブリン、脾臓摘出で十分な効果が得られなかったITP患者の血小板減少症治療を適応としてそれぞれ 2008 年 8 月 22 日, 11 月 20 日に承認された。これらの承認の根拠となった臨床試験は、登録者数が少なく比較的短期であった。これらの市販前臨床試験では、両医薬品で骨髄のレチクリン形成および線維化、これらの医薬品の使用中に伴う血小板減少症の悪化、血栓塞栓事象、骨髄刺激作用により造血器悪性腫瘍の発現・増悪のリスクが上昇する可能性に対する懸念など、安全上の懸念事項が複数特定された。また、[‘Promacta’]の使用で肝毒性が生じることがある。FDAは、[‘Nplate’], [‘Promacta’]の承認申請についてそれぞれ 2008 年 3 月 12 日, 5 月 30 日に抗腫瘍薬諮問委員会 (ODAC: Oncologic Drugs Advisory Committee) 会議で検討を行った^B。

[‘Nplate’], [‘Promacta’]のいずれについても、長期間の安全性データがないため重篤なリスクの可能性とその特徴が明らかになっていなかった。したがって FDA は、これらの医薬品のベネフィットがリスクを確実に上回るには、ETASU (Elements to Assure Safe Use, 安全な使用を確保するための要件)が必要と判断し、承認時に ETASU を含めた REMS を要求した。REMS の目的は、(1)これらの医薬品による治療の開始前や治療中での医薬品の適正使用を確保するため、リスクとベネフィットを十分検討した上で判断することを推進する、(2)これらの医薬品を使用する全患者を定期的にモニターすることにより、全体的な長期間の安全性と安全使用を確立することであった。ETASU は、処方者、薬剤師、医療施設、患者がこれらの医薬品を処方、調剤、使用する際に供給を制限するプログラムに登録すること、および、医療従事者に対して、これらの医薬品の使用患者に関するベースラインでの安全性情報とその後の定期的な安全性情報を提出することを要求する内容であった。

FDA は 2008 年から[‘Nplate’]と[‘Promacta’]の安全性モニタリングおよび REMS の評価を継続している。FDA のレビューにより、[‘Nplate’]と[‘Promacta’]の使用に伴うことが懸念された有害事象の一部は、ITP の自然経過によるものやその他の重篤な基礎疾患によるものである可能性が示された。[‘Nplate’]や[‘Promacta’]を使用している患者集団での基礎疾患が交絡となり、REMS プログラムで収集された有害報告データの解釈は困難であった。FDA と、[‘Nplate’]および[‘Promacta’]の製造業者は、進行中の臨床試験、市販後研究、市販後有害事象報告から、これらの医薬品の長期にわたる安全性モニタリングのデータが得られると考えている。FDA は上記のレビュー結果に一部もとづき、REMS の供給制限や追加の有害事象データ収集は[‘Nplate’]と[‘Promacta’]のベネフィットがリスクを上回ることを確実にする上で必要ではないことから、REMS を変更してこれらの要求事項を削除することを決定した。

[‘Nplate’]と[‘Promacta’]の REMS 自体は今後も必要である。変更した REMS には、医療従事者に対し、従来通り治療に関連する重篤なリスクについて知らせるとともに今回の REMS プログラム変更について通知する Communication Plan (情報伝達プラン)が含まれている。

関連情報

- FDA の romiplostim[‘Nplate’], eltrombopag[‘Promacta’]関連情報サイト:

^B <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder08.html#OncologicDrugs>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm280200.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm280201.htm>

参考情報

※本件に関し、FDA から同日付で News Release が発行されている。

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm282502.htm>

薬剤情報

- ◎Romiplostim〔ロミプロスチム(遺伝子組換え), Romiplostim (Genetical Recombination) (JAN), トロンボポエチン受容体作動薬, 血小板造血刺激因子製剤, ITP治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Eltrombopag〔エルトロンボパグ オラミン, Eltrombopag Olamine (JAN)トロンボポエチン受容体作動薬, ITP治療薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.10(2012) No.02(01/19) R02

【米FDA】

- Dabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]:重篤な出血性事象の市販後報告に関する安全性レビュー

Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate)

Drug Safety Communication

通知日:2011/12/07

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm>

(抜粋)

FDA は、dabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]使用患者での重篤な出血性事象の市販後報告を評価している。[‘Pradaxa’]は抗凝固薬であり、非弁膜症性心房細動患者の脳卒中リスクを低減させるために使用される。非弁膜症性心房細動は、最もよくみられる心調律異常である。

FDAは現時点で、[‘Pradaxa’]を添付文書に従って使用した場合には健康上重要なベネフィットが得られると従来通り考えており、[‘Pradaxa’]を処方する医療従事者に対し、既承認の

添付文書中の推奨事項に従うよう助言する^A。

心房細動の患者は、担当の医療従事者に相談せずに[‘Pradaxa’]の使用を中止すべきではない。抗凝固薬の使用を中止した場合、脳卒中のリスクが高まる可能性があり、脳卒中から永久的な障害や死亡に至ることもある。

…… Dabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]について ……………

- ・直接トロンビン阻害薬として知られる抗凝固薬である。
- ・非弁膜症性心房細動の患者での脳卒中および血栓症(全身性塞栓症)のリスク低下を適応として承認されている。
- ・75 mg, 150 mg の経口カプセル剤がある。
- ・2010年10月の承認時から2011年8月までに、米国の院外薬局で計約110万件の[‘Pradaxa’]の処方が調剤され、約37万1,000人の患者が同薬を受け取った¹⁾。

重篤または致命的な可能性のある出血は、すべての抗凝固薬についてよく認識された合併症である。[‘Pradaxa’]添付文書には重大で死亡に至る場合のある出血に関する警告が記載されている。[‘Pradaxa’]と warfarin を比較した大規模臨床試験(18,000人)では、両薬で重大な出血性事象がほぼ同率で生じていた。

FDA は、同薬使用患者での出血の報告が予期されたよりも多いか判断するため、[‘Pradaxa’]の承認の根拠となった大規模試験での観察結果にもとづいた検討を行っている(「データの要約」参照)。FDA は[‘Pradaxa’]の製造業者(Boehringer Ingelheim 社)と密接に協力して、出血の市販後報告を評価している。

◇データの要約

Dabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]と warfarin を比較した大規模臨床試験(18,000人)では、両薬で重大な出血性事象がほぼ同率で生じていた。現在 FDA は、有害事象報告システム(AERS)に提出された[‘Pradaxa’]使用患者での重篤な出血の市販後報告を評価している。重篤で致死性の事象が報告されており、FDA は、同薬使用患者での出血の報告が予期されたよりも多いかを判断するため、[‘Pradaxa’]の承認の根拠となった大規模試験での観察結果にもとづいたこれらの事象の分析を行っている。

有害反応報告には多くの要因が影響している可能性があり、この分析を困難にしている。医薬品の販売期間がどのくらいか、その有害反応が添付文書に記載されているか、有害事象や安全上の懸念事項に対して周知度が高いかなどの要因により、有害反応報告は左右される。

非弁膜症性心房細動患者にとって[‘Pradaxa’]の主な代替薬は warfarin である。Warfarin は 50

^A Dabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]の添付文書は、次の URL を参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022512s007lbl.pdf

年以上も販売されており、出血原因となることがよく知られているため、患者や医療従事者は warfarin の使用に伴う出血を報告しない傾向がある。したがって、[‘Pradaxa’]と warfarin の出血に関する市販後報告数を単純に比較してもそれほど意義がない。

FDA は[‘Pradaxa’]の製造業者である Boehringer Ingelheim 社と協力して、市販後報告を用い、不適切な使用、相互作用のある医薬品の使用、出血性事象発現に至る可能性のあるその他の臨床上の要因を分析している。

またFDAは、ミニ・センチネル (Mini-Sentinel)^Bの能動的サーベイランスシステムを利用し、[‘Pradaxa’]と warfarin の新規使用者を対象に、出血による入院という点から両者の比較を行っている。

関連情報

・FDA の Dabigatran etexilate mesylate [‘Pradaxa’] 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm248694.htm>

文献

1) SDI, Vector One: National (VONA) and Total Patient Tracker (TPT). October 2010 to August 2011. Extracted October 2011.

参考情報

※日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が 2011 年 11 月に公表した市販直後調査・最終報告は次の URL を参照。

http://www.boehringer-ingelheim.co.jp/com/Home/products/prescription/medicine_data/pxa_cap/pxa_cap_info_201111.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.9 No.24 (2011/11/24), 【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.21 (2011/10/13)

薬剤情報

◎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 (JAN), 抗血液凝固薬, 直接トロンビン阻害薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^B FDA のミニ・センチネルのサイト <http://mini-sentinel.org/>

Vol.10(2012) No.02(01/19)R03

【米FDA】

- 注意欠陥/多動性障害(ADHD)治療薬:成人でも心血管リスク上昇を示さず

**Stimulant Medications used in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder -
Communication about an Ongoing Safety Review**

MedWatch Safety Information

通知日:2011/12/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166667.htm>

この更新記事は、2011年11月1日付FDA Drug Safety Communication*¹の続報である。

関連する医薬品:dexmethylphenidate HCl[‘Focalin’], [‘Focalin XR’];dextroamphetamine sulfate[‘Dexedrine’], [‘Dexedrine Spansules’], [‘Dextroamphetamine ER’], [‘Dextrostat’]; lisdexamfetamine dimesylate [‘Vyvanse’]; methamphetamine [‘Desoxyn’]; methylphenidate [‘Concerta’], [‘Daytrana’], [‘Metadate CD’], [‘Metadate ER’], [‘Methylin’], [‘Methylin ER’], [‘Ritalin’], [‘Ritalin-LA’], [‘Ritalin-SR’];mixed salts amphetamine[‘Adderall’], [‘Adderall XR’];pemoline[‘Cylert’], およびそのジェネリック製品

最近完了したADHD治療薬に関する大規模な研究は、成人を対象とし、心臓発作と突然死を評価した研究と脳卒中を評価した研究を含んでおり、ADHD治療薬を使用した成人では重篤な心血管系有害事象のリスク上昇は示されなかった。患者は、担当の医療従事者の処方に従い、ADHD治療薬を継続すべきである。

中枢神経刺激薬およびatomoxetineは、重篤な心臓障害を有する患者あるいは血圧上昇や心拍数増加が問題となる患者には、一般に使用すべきではない。ADHD治療薬で治療を受けている患者は、心拍数や血圧の変化について定期的なモニタリングを受けるべきである。

参考情報

*1:医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.25 (2011/12/08) 参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.9 No.12 (2011/06/09), 【EU EMA】Vol.9 No.25 (2011/12/08), 【カナダ Health Canada】Vol.9 No.25 (2011/12/08)

薬剤情報

- ◎Dexmethylphenidate [Dexmethylphenidate Hydrochloride (USAN) 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬] 海外: 発売済
- ◎Dexamfetamine [Dextroamphetamine Sulfate (USP), 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬]
海外: 発売済
- ◎Lisdexamfetamine [Lisdexamfetamine Dimesylate (USAN), 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬]
海外: 発売済
- ◎Metamfetamine [Methamphetamine Hydrochloride (USP), 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬] 海外: 発売済
- ◎Methylphenidate [メチルフェニデート塩酸塩, Methylphenidate Hydrochloride (JAN), 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬, ナルコレプシー治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Amfetamine [アンフェタミン, Amphetamine Sulfate (USP) など, 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬] 海外: 発売済
- ◎Pemoline [ペモリン, 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬, ナルコレプシー治療薬] 国内: 発売済
海外: 米国では肝障害リスクのため販売中止
※国内での適応はうつ病, ナルコレプシーのみ。

Vol.10 (2012) No.02 (01/19) R04

【 米FDA 】

- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI): 妊娠中の使用とまれな新生児遷延性肺高血圧症のリスク

Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies

Drug Safety Communication

通知日: 2011/12/14

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283375.htm>

FDAは、妊婦のSSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)抗うつ薬使用と、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN^A)というまれな心肺症状のリスクの可能性について最新情報を通知する。このリスクに関して2006年7月に発行した最初の公衆衛生勧告 (Public Health Advisory)^Bは、単一の公表研究にもとづいていた。その後、このリスクを評価した複数の新たな研究から相反する結果が示され、

^A persistent pulmonary hypertension of the newborn

^B 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.4 No.16 (2006/08/10) 参照。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm124348.htm>

妊娠中のSSRI使用がPPHNを引き起こす可能性が不明確になっている。

現時点で、FDAは医療従事者に、現在行っている妊娠中のうつ病治療を変更しないよう助言する。医療従事者は、SSRIに関わる有害事象をFDA MedWatchプログラムに報告すること^C。

FDAは、新たな研究結果をレビューしたが、研究間で相反する結果が示されていることから、妊娠中のSSRI使用とPPHNとの関連について結論を出すには時期尚早であると判断した。FDAは、新たなデータ、および相反する結果を反映させるために、SSRIの添付文書を改訂する予定である（「データの要約」参照）。

- …… 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)について ……………
- ・ 様々な商品名とジェネリック製品名で市販されている(表参照)。
 - ・ うつ病やその他の精神疾患の治療に使用される。
 - ・ 米国では妊娠中のうつ病治療によく用いられている^{1,2)}。
 - ・ 妊婦によるSSRI使用に関しては適切にコントロールされた研究が行われていない。
- ……………

◇医療従事者への追加情報

- ・ 妊娠中のSSRI使用がPPHNを引き起こす可能性については、入手データが相反しているため、不明確である（「データの要約」参照）。
- ・ 医療従事者とその患者は、妊娠中のSSRI使用に伴うPPHNリスクの可能性がわずかながら存在することと、妊娠中にうつ病の治療が不十分または治療しないことに伴うリスクが相当あることを比較考量しなければならない。
- ・ 妊娠中にうつ病を治療しない場合、低出生体重、早期産、低アプガースコア^D、出生前管理不良、産徴に気づかない、あるいは産徴を報告しないことなど、出産に関する転帰不良が起こりうる。また、胎児虐待、嬰兒殺、母親の自殺のリスクも高まる可能性がある^{3,4)}。
- ・ 米国精神医学会(American Psychiatric Association, APA)と米国産科婦人科学会(American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG)が2009年に合同で発表した妊娠期うつ病管理のガイドラインに、妊娠中のうつ病の適切な管理に関する治療パラダイムが記載されている²⁾、^E。
- ・ SSRIに関わる有害事象をFDA MedWatchプログラムに報告すること^C。

◇データの要約

SSRIが妊娠中に使用されていることは医学文献にこれまで多く記載されている^{1,2)}。一般に、ほと

^C MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^D アプガースコア(Apgar score)は新生児の状態を表す数値であり、皮膚の色、心拍数、刺激に対する反射、筋緊張、呼吸数の5項目について0~2点で採点する。合計点が7~10点で正常、3~6点は軽症仮死、0~2点は重症仮死と判定される。

^E <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103063/pdf/nihms293836.pdf>

んどの疫学研究では、妊娠患者での有害事象は妊婦以外の患者での有害事象と同程度であることが示され、多くの研究では、一般集団でみられる1～3%の発現率を超える重大な胎児異常は観察されていない⁵⁾。2つの研究は、妊娠中のSSRIの使用に伴うPPHNリスクの上昇を示唆しているが^{3,6)}、他の3つの研究はこの関連を裏付けていないため、妊娠中のSSRI使用に伴うリスクの可能性は依然として不明である^{5,7,8)}。

PPHNは、一般集団で、生産児1,000人あたり約1～2人に発生する比較的まれな事象であるが、幼児の高い死亡率や疾患への罹り易さ、長期的な後遺症と関連する^{7,9)}。原発性PPHNを発症した新生児は通常、満期産児または妊娠34週以降の早産児で、出生後数時間以内に重度の呼吸不全を呈し、人工呼吸を必要とすることも多い。原発性PPHNの新生児は肺機能の異常がX線撮影に現れず、実質性肺疾患のエビデンスも示さない。二次性PPHNは、胎便吸引、新生児感染症、先天性心奇形など、胎児が有する他の問題と関連している可能性がある⁸⁻¹⁰⁾。

Chambersらによる2006年の研究は、妊娠20週以降にSSRIに曝露された母親からの出生児ではPPHNのリスクが6倍上昇したと報告しており、これを根拠として、SSRI医薬品の現在の添付文書に警告として「妊娠中の使用：催奇形性以外の副作用」の項で「妊娠後期にSSRIの曝露を受けた出生児は新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)のリスクが高まる可能性がある」と記載されている³⁾。Källénらによる最近の研究も、曝露の大半は妊娠第1三半期であったが、SSRIの使用とPPHNとの間に統計上有意な関連をみとめている⁶⁾。リスク上昇を報告しているこれら2つの研究について、妊娠中のSSRI使用とPPHN発症の間の強い関連を示していると解釈する人もいる。

公表文献のレビューから、PPHNのリスクは上昇しないと報告している研究も3つ特定された^{5,7,8)}。Wichmanらによる2006年の研究は、地理的に限定された区域内での出産データ(メイヨー・クリニック医療記録による)を用いた後ろ向きコホート研究である。この研究では、胎内でSSRI曝露されていない新生児のPPHN患者16例を見出した⁵⁾。Andradeらによる2009年の研究は、適切にデザインされた後ろ向きコホート研究であり、HMO Research Networkで実施中の出生転帰に関する研究に参加している4つの医療保険のデータを用いたものである。著者らは、妊娠第3三半期でのSSRI使用とPPHNとの関連はみられないと結論した⁷⁾。3つ目はWilsonらによる2011年の小規模な後ろ向き症例対照研究で、胎内でSSRI曝露されていない新生児のPPHN患者58例を見出した⁸⁾。

上記5つの公表研究は、それぞれのデザイン上の特性から、個別でも全体としても、SSRI使用とPPHNとの確定的関連を示すことはできない。各研究は、研究デザインも妊娠中の曝露情報の収集方法も異なっており、帝王切開など重要となりうる要因への配慮が不十分である。疫学研究での統計的有意性は必ずしも臨床的重要性や適切な臨床判断と相関するわけではないため、FDAは、統計的関連を示す研究結果を慎重に解釈するよう推奨する^{11,12)}。

現時点でFDAは、妊娠中のSSRI使用がPPHNを引き起こすと結論するだけのエビデンスを見出していないため、医療従事者に、妊娠中のうつ病を臨床上の必要に応じて治療するよう推奨する。FDAは、SSRI使用とPPHNに関して新たなデータが得られ次第、SSRIの添付文書を改訂する予定である。

表:選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)

一般名	商品名
Citalopram	Celexa
Escitalopram	Lexapro
Fluoxetine	Prozac, Sarafem, Symbyax
Fluvoxamine	Luvox, Luvox CR
Paroxetine	Paxil, Paxil CR, Pexeva
Sertraline	Zoloft
Vilazodone	Viibryd

文献

- 1) Cooper WO, Willey ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am L Obstet Gynecol* 2007;196:544 e1-544.e5
- 2) Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, Ramin S, Chaudron L, Lockwood C. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *General Hospital Psychiatry* 2009;31:403-413.
- 3) Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *NEJM* 2006;354(6):579-587.
- 4) O'Keane V, Marsh SM. Depression during pregnancy. *BMJ* 2007;334:1003-1005.
- 5) Wichman CL, Morre KM, Lang TR, St. Sauver JL, Heise RH, Watson WJ. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2009;84(1):23-27.
- 6) Källén B and Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2008;17:801-806.
- 7) Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, lane K, Livingston J, Boudreau DM, Smith DH, Davis RI, Willy ME, Platt R. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2009;18:246-252.
- 8) Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP, Cunningham BS, Dolinsky BM, Napolitano PG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 2011;28(1):19-24.
- 9) Hernandez-Diaz S, VanMarter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk Factors for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics* 2007;120:e272-e282.
- 10) Levine, EM, Ghai V, Barton JJ, Storm CM. Mode of delivery and risk of respiratory disease in newborns. *Obstetrics and Gynecology* 2001;97:3:439-442.

- 11) Chambers C. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital malformations. *BMJ* 2009;339:b3525.
- 12) Nonacs, R. SSRIs and PPHN: a review of the data [internet]. Boston (MA): Massachusetts General Hospital, Center for Women's Mental Health; posted 2009, Nov 10. Available from: <http://www.womensmentalhealth.org/posts/ssris-and-pphn-a-review-of-the-data/>

◆関連する医薬品安全性情報

- 【NZ MEDSAFE】Vol.8 No.22 (2010/10/28), 【英 MHRA】Vol.8 No.13 (2010/06/24),
【米 FDA】Vol.4 No.16 (2006/08/10)

薬剤情報

- ◎Citalopram〔シタロプラム, Citalopram Hydrobromide (USAN), SSRI〕海外: 発売済
- ◎Escitalopram〔エスシタロプラムシュウ酸塩, Escitalopram Oxalate (JAN), SSRI〕国内: 発売済
海外: 発売済
- ◎Fluoxetine〔塩酸フルオキセチン, Fluoxetine Hydrochloride (USAN), SSRI〕 海外: 発売済
- ◎Fluvoxamine〔フルボキサミンマレイン酸塩, Fluvoxamine Maleate (JAN), SSRI〕国内: 発売済
海外: 発売済
- ◎Paroxetine〔パロキセチン塩酸塩水和物, Paroxetine Hydrochloride Hydrate (JAN), SSRI〕
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Sertraline〔塩酸セルトラリン, Sertraline Hydrochloride (JAN), SSRI〕国内: 発売済
海外: 発売済
- ◎Vilazodone〔Vilazodone Hydrochloride (USAN), SSRI〕海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.02 (01/19) R05

【 米FDA 】

- **Simvastatin [‘Zocor’]: Amiodaroneとの併用時の用量制限を改訂**

Revised dose limitation for Zocor (simvastatin) when taken with amiodarone

Drug Safety Communication

通知日: 2011/12/15

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283137.htm>

この更新情報は、2011年6月8日付FDA Drug Safety Communication*¹の続報である。

FDAは、コレステロール低下薬のsimvastatinについて、心臓疾患治療薬amiodaroneと併用する場合の用量制限を10 mgから20 mgに変更したことを通知する。2011年6月にFDAは、simvastatinの用量制限を20 mgから10 mgに引き下げるよう推奨したが、今回その推奨を見直したものである。

Simvastatinとamiodaroneを併用している患者では、simvastatinの用量は1日あたり20 mgを超えるべきではない。Simvastatinの添付文書([‘Zocor’])とそのジェネリック製品、および[‘Vytorin’])はこの修正を取り入れて改訂された。

2011年6月、FDAは筋障害(ミオパチー)のリスクを低減するため、simvastatinの承認最高用量(80 mg)での使用を制限した。そのため、40 mgがsimvastatinの安全な最高用量となった。同時にFDAは、simvastatinと相互作用する医薬品(simvastatinの血中濃度を上昇させる作用のある医薬品)について、それらの医薬品と併用した場合の安全なsimvastatinの最高用量も同様に引き下げた(50%またはそれ以上の低減)。しかしながら、amiodaroneと併用した場合のsimvastatinの用量(20 mgを10 mgに低減)は誤って設定された。Amiodaroneについては、simvastatinと相互作用のある他の薬剤と異なり、amiodaroneとの併用で承認されたsimvastatinの用量低減を裏付ける薬物動態学的データも臨床試験データも存在していなかった。したがって、FDAは、amiodaroneと併用した場合のsimvastatinの用量制限を20 mgに戻すことを決定した。

FDAが評価したデータについての詳細な考察はFDAレビュー^Aを参照。

医療従事者と患者は、simvastatinの最新の添付文書^Bを閲覧できる。

関連情報

- FDAのsimvastatin[‘Zocor’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203669.htm>

^A http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/019766s077.pdf p.33

^B Simvastatinの最新の添付文書が入手できるサイト:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchTerm=Zocor&SearchType=BasicSearch>

参考情報

*1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.14 (2011/07/07)

薬剤情報

◎Simvastatin [シンバスタチン, HMG-CoA 還元酵素阻害薬, 高脂血症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

※米国では simvastatin 単剤[‘Zocor’], ezetimibe との合剤[‘Vytorin’], niacin との合剤[‘Simcor’]が販売されている(国内では単剤のみ)。

◎Amiodarone [アミオダロン塩酸塩, Amiodarone Hydrochloride (JP), 多チャネル(Ca²⁺, K⁺, Na⁺)

遮断薬, クラス III (活動電位持続時間延長) 抗不整脈薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.02 (01/19) R06

【米 FDA】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年11月)

2011 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—November

FDA MedWatch

通知日: 2011/12/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm282966.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

^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、改訂された項目と小見出しや、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。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Cerebyx (fosphenytoin sodium) Injection	○	○	○	○		
Dilantin (phenytoin sodium, USP) Injection	○	○	○	○	○	
Dilantin (phenytoin) Oral Suspension		○	○	○	○	
Kombiglyze XR (saxagliptin/metformin hydrochloride extended-release) Tablets		○	○	○	○	PCI
Mytelase (ambenonium chloride) Tablets		○		○	○	
Onglyza (saxagliptin) Tablets		○	○	○	○	PCI
Amturnide (aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Amlodipine/Simvastatin Interaction</i>			○	○		
Combivir (lamivudine/zidovudine) Tablets <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Emtriva (emtricitabine) Capsules and Oral Solution <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Epivir (lamivudine) Tablets and Oral Solution <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Epzicom (abacavir sulfate and lamivudine) Tablets <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Isentress (raltegravir potassium) Tablets			○	○	○	
Lioresal Intrathecal (baclofen injection)			○	○		
Methotrexate Sodium for Injection			○			
Retrovir (zidovudine) IV Infusion, Capsules, Tablets, and Syrup <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Tekamlo (aliskiren/amlodipine) Tablets <i>*Amlodipine/Simvastatin Interaction</i>			○	○		
Toviaz (fesoterodine fumarate) Extended Release Tablets			○	○		
Tribenzor (olmesartan medoxomil, amlodipine, hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Amlodipine/Simvastatin Interaction</i>			○	○		
Trizivir (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine) Tablets <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Twynsta (telmisartan/amlodipine) <i>*Amlodipine/Simvastatin Interaction</i>			○	○		
VFEND (voriconazole) Tablets, I.V. for Infusion and Oral Suspension			○	○	○	
Videx (didanosine) Pediatric Powder Oral Solution <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Videx EC (didanosine, USP) Capsules <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Vimovo (naproxen/esomeprazole magnesium) Tablets			○	○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Zerit (stavudine) Capsules and Oral Solution <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Ziagen (abacavir sulfate) Tablets and Oral Solution <i>*Immune Reconstitution Syndrome</i>			○	○		
Zyflo CR (zileuton) Extended Release Tablets			○	○		
Agrylin (anagrelide hydrochloride) Capsule				○		
Amoxil (amoxicillin) Chewable Tablets, Tablets and Oral Suspension				○		
Calan (verapamil hydrochloride) Intravenous Injection and Calan (verapamil hydrochloride) Intravenous Injection Syringe <i>*Verapamil/HMG-CoA Reductase Inhibitors Interaction</i>				○		
Cordarone (amiodarone HCl) Tablets				○		
Covera HS (verapamil hydrochloride) Extended Release Tablets <i>*Verapamil/HMG-CoA Reductase Inhibitors Interaction</i>				○		
Cozaar (losartan) Tablets				○		PPI
Hyzaar (losartan/hydrochlorothiazide) Tablets				○		PPI
Prinivil (lisinopril) Tablets				○		PPI
Prinzide (lisinopril/hydrochlorothiazide) Tablets				○		PPI
Protopic (tacrolimus) Ointment				○	○	
Tarka (trandolapril/verapamil hydrochloride) Tablets <i>*Verapamil/HMG-CoA Reductase Inhibitors Interaction</i>				○		
Treximet (sumatriptan/naproxen) Tablets				○		
Verelan PM (verapamil hydrochloride) Extended-Release Capsules Verelan (verapamil hydrochloride) Sustained-Release Capsules <i>*Verapamil/HMG-CoA Reductase Inhibitors Interaction</i>				○		
Lamisil (terbinafine hydrochloride) Tablets and Oral Granules					○	PCI
Tasigna (nilotinib) Capsules					○	
Velcade (bortezomib) for Injection					○	
Viramune (nevirapine) Tablets, Oral Suspension and Virammune XR Extended-Release Tablets					○	
AndroGel (testosterone gel)						MG
Lamictal (lamotrigine) Tablets, Chewable Dispersible Tablets, Orally Disintegrating Tablets, and Lamictal XR (lamotrigine) Extended-Release Tablets						MG
Testim (testosterone gel)						MG

参考情報

**Amlodipine/Simvastatin Interaction*

表中の amlodipine 含有降圧薬と simvastatin の薬物相互作用に関する表示改訂。

**Immune Reconstitution Syndrome*

表中の HIV 治療薬に関する表示改訂。

**Verapamil/HMG-CoA Reductase Inhibitors Interaction*

表中の verapamil と HMG-CoA 還元酵素阻害薬(共に CYP3A4 により代謝される)の薬物相互作用に関する表示改訂。

Vol.10 (2012) No.02 (01/19) R07

【 カナダ Health Canada 】

● **Ursodiol (ursodeoxycholic acid:UDCA):高用量での使用と肝臓の重篤な有害事象との関連 Association of high-dose ursodiol (ursodeoxycholic acid, UDCA) [URSO, UR SODS, Dom-URSODIOL C, phl-URSODIOL C, pms-URSODIOL C, TEVA-URSODIOL] with serious hepatic adverse events**

For Health Professionals

通知日:2011/12/01

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2011/ursodiol_hpc-cps-eng.pdf

◆製造業者からの医療従事者向けドクターレター

Ursodiolの製造業者(Aptalis Pharma Canada社, Dominion Pharmacal社, Pharmascience社, Pharmel社, Teva Canada社)は, Health Canadaと協議の上, ursodiol (ursodeoxycholic acid: UDCA) [‘URSO’], [‘URSO DS’], [‘Dom-URSODIOL C’], [‘phl-URSODIOL C’], [‘pms-URSODIOL C’], [‘TEVA-URSODIOL’]に関して重要な新しい情報を通知する。

Ursodiolは胆汁うっ滞性肝疾患の管理を適応とする。

医療従事者は, カナダのursodiol製品のモノグラフが2011年10月に改訂されたことを認識すべきである。この改訂は, 非承認用量(推奨用量の2倍)のursodiolを使用した患者に重篤な肝臓の有害事象の増加がみとめられた原発性硬化性胆管炎の長期臨床試験データを反映させて行われたものである。

- Ursodiolの推奨用量は、胆汁うっ滞性疾患の成人患者で1日あたり13～15 mg/kgである。
- 原発性硬化性胆管炎患者を対象とした臨床試験で、推奨用量の2倍(28～30 mg/kg/日)のursodiolの長期使用は血清の肝機能検査値の改善と関連があったが、生存率は改善せず、プラセボに比べ重篤な有害事象(死亡、肝移植を含む)の発生率上昇と関連があった。
- 血清の肝機能検査値の改善は肝疾患の改善とは必ずしも相関しない。

5年にわたる無作為化二重盲検試験で、原発性硬化性胆管炎患者150人を推奨用量の2倍のursodiolまたはプラセボで治療した¹⁾。血清中のAST値およびALP値は、プラセボ群と比較して、ursodiol群でより大きく低下した($p < 0.01$)が、肝機能検査値の改善は評価項目の改善と関連していなかった。高用量ursodiol群では、死亡、肝移植、または肝移植登録基準(minimal listing criteria)^Aに適合するリスクが2.1倍高かった($p < 0.05$)。重篤な有害事象(静脈瘤、肝硬変、胆管癌など)の発生率は、ursodiol群の方がプラセボ群より高かった(63% 対 37%; $p < 0.01$)。

Ursodiolの製品モノグラフを改訂し、この臨床試験の記述、および血清の肝機能検査値(AST, ALPなど)の改善は必ずしも肝疾患状態の改善と相関しないとの助言を追加した。製品モノグラフでは引き続き、治療開始後3カ月間は毎月、その後は6カ月毎にGGT, アルカリホスファターゼ, AST, ALT, ビリルビンをモニターすることを推奨している。これらの検査値が上昇した場合、治療を中止すべきである。

この情報の患者向けの要約は、一般向け伝達“Public Communication”^Bとして掲載している。

文 献

- 1) Lindor, K.D., et. al. Hepatology, 2009, 50, pp 808-814. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis.

薬剤情報

©Ursodeoxycholic acid [ウルソデオキシコール酸, 胆汁うっ滞改善薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^A United Network for Organ Sharing (UNOS) などにより定められた基準で、肝障害の程度が Child-Pugh 分類でスコア 7 以上などを移植の待機リスト登録の条件としている。(訳注)

^B Health Canada の下記 Drugs and Health Products を参照:
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2011/index-eng.php>

Vol.10(2012) No.02(01/19)R08

【カナダ Health Canada】

• Bevacizumab[‘Avastin’]:失明に至る重度の感染症(眼内炎)の報告

Reports of severe infectious endophthalmitis leading to blindness following use of AVASTIN (bevacizumab) when repackaged for unauthorized intravitreal injection

Advisories, Warnings and Recalls for Health Professionals

通知日:2011/12/02

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2011/avastin_8_hpc-cp-s-eng.pdf

◆Hoffmann-La Roche 社からの医療従事者向けドクターレター(抜粋)

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada と協議の上、bevacizumab[‘Avastin’]の硝子体内注射(適応外使用)に関する重要で新たな安全性情報を通知する。

- Becavizumab[‘Avastin’]は硝子体内注射用の製剤ではない。
- 最近、失明に至るような急性の眼炎症、眼内炎、感染性眼内炎などの重篤な眼の合併症が米国フロリダ、テネシー、カリフォルニア州の3つの患者群(クラスター)で報告されており、全例が[‘Avastin’]の硝子体内注射と関連していた。
- これらの患者群の調査は継続しているが、連鎖球菌性眼内炎から失明に至ったフロリダの症例は、適切な無菌操作を行わずに[‘Avastin’]を小分けしたことが原因であった可能性がある。
- [‘Avastin’]の製法、剤型、用量は、癌治療での静注用として開発されている。カナダでは、眼科領域での[‘Avastin’]の使用は承認されていない。

◇詳細情報

Roche社は最近、米国フロリダ州マイアミでの患者12人(4日間のうちに全員が[‘Avastin’]の注射を受けている)^Aに関連した連鎖球菌性眼内炎のクラスター症例があることを認識するに至った。眼内炎を発現した患者の大半で、注射を受けた眼が失明に至ったか失明同然になったことが報告されている。また、以前に硝子体炎、ブドウ膜炎、無菌性眼内炎などの炎症性のイベントが孤発およびクラスター(1つのバイアルから多数の注射器に小分けしたことに伴う)で報告されている。これらの症例の一部は失明に至っている。カナダで報告されたクラスター症例については、以前、医療従事者向けに情報伝達を行っている^B。

[‘Avastin’]とフロリダ、テネシー、カリフォルニア州におけるクラスター症例との因果関係は確立

^A FDAの通知を参照。<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270296.htm>

^B 医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.7 No.4(2009/02/19)参照。

されていないが、これらの報告症例については引き続き解析を行う。Roche 社は、感染性眼内炎から失明に至ったフロリダ州マイアミの報告症例は、適切な無菌操作を行わずに[‘Avastin’]を小分けしたため生じた可能性が高いと考えている。このような小分けにより製品の無菌性が損なわれ、1 つのバイアルから小分けされた注射器の数だけ、患者が細菌感染を受けるリスクがあると考えられる。

カナダの[‘Avastin’]製品モノグラフには、「枠組み警告」と「警告および使用上の注意」の項に未承認の硝子体内注射に関する情報が記載されている。しかし、今回の新たな情報にもとづき、Roche 社は Health Canada と協力してさらに改訂を行う予定である。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.4 (2009/02/19)

薬剤情報

◎Bevacizumab[{{ベバシズマブ(遺伝子組換え), Bevacizumab(genetical recombination)}}(JAN),
抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬]国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子