

医薬品安全性情報 Vol.10 No.04 (2012/02/16)

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)】

- Brentuximab vedotin [‘Adcetris’]: 新たな警告と禁忌 2
- 2011年7～10月期にAERSで特定された重篤なリスクのシグナル / 新たな安全性情報について 4

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol. 5, No. 6, 2012
 - スタチン系薬: 高血糖症および糖尿病のリスク 5

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 22, No. 1, 2012
 - 第2世代抗精神病薬: 小児および青少年での心血管代謝系の有害反応 8
 - 小児における有害反応報告: 最新情報 11
- Doripenem [‘DORIBAX’] 注射液: 人工呼吸器関連肺炎治療での臨床的治癒率低下と死亡率上昇 13

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.04(02/16) R01

【 米 FDA 】

● Brentuximab vedotin[‘Adcetris’]: 新たな警告と禁忌

New Boxed Warning and Contraindication for Adcetris (brentuximab vedotin)

Drug Safety Communication

通知日: 2012/01/13

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm287668.htm>

(抜粋)

FDA は、リンパ腫治療薬 brentuximab vedotin[‘Adcetris’]の使用に伴い、進行性多巣性白質脳症(PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)の報告がさらに2例あったことを通知する。PMLは、まれであるが重篤な脳の感染症で、死亡する可能性が高い。このようなPMLの重大性を考慮し、PMLのリスクを強調した新たな枠組み警告を[‘Adcetris’]添付文書に追加した。2011年8月の[‘Adcetris’]の承認時には、添付文書の「警告および使用上の注意」にPMLが1症例記載されていた。

また、[‘Adcetris’]と他の癌治療薬 bleomycin との併用で肺毒性のリスク上昇がみられたため、bleomycin との併用に対して警告する「禁忌」の項を新たに添付文書に追加した(データの要約参照)。

患者は、何らかの PML の徴候・症状が現れた場合にはただちに担当の医療従事者に知らせるべきである。医療従事者は、患者に PML 発現が疑われた場合は[‘Adcetris’]の使用を中断し、PML の診断が確定した場合は同薬の使用を中止すべきである。

FDA は医療従事者に、[‘Adcetris’]の現行添付文書を参照し、処方に関する最新の推奨を確認するよう助言する。患者は、[‘Adcetris’]に関する疑問や懸念がある場合には、担当の医療従事者に相談すべきである。

…… Brentuximab vedotin[‘Adcetris’]について ……………

- ・ホジキンリンパ腫、およびまれなリンパ腫である全身性未分化大細胞リンパ腫の治療に用いられる。
- ・抗体と薬物を結合させることにより、リンパ腫細胞上に発現するCD30抗原を標的とするよう設計された医薬品である。
- ・2011年8月のFDAによる承認以降、世界中で約2,000人が[‘Adcetris’]による治療を受けた。

◇データの要約

◇進行性多巣性白質脳症(PML)

現在までに、患者3人が[‘Adcetris’]による治療中にPMLを発現している。

ホジキンリンパ腫の 48 歳男性：この患者には、多剤併用化学療法および標的放射線療法 (targeted radiation therapy) などの治療歴があった。3 サイクル目の [‘Adcetris’] 静注後に、身体左側の脱力と不明瞭発語がみられた。脳脊髄液中に JC (John Cunningham) ウイルスが検出された。患者の状態は急速に悪化し、症状発現から 4 週間で死亡した。

ホジキンリンパ腫の 50 歳男性：この患者には、多剤併用化学療法、標的放射線療法、自家幹細胞移植などの治療歴があった。8 サイクル目の [‘Adcetris’] 静注後に、発話の変化、右手で書くことの困難、右下肢の脱力のため地域の救急外来を受診した。さらに協調運動失調、平衡失調、身体左側の感覚消失がみられた。神経学的な精密検査の初期には、MRI (磁気共鳴撮影) で決定的な結果が得られず脳脊髄液検査でも JC ウイルス陰性であったが、脊髄病変の生検での免疫染色で JC ウイルス陽性を示した。患者の神経系症状は引き続き悪化しており、最近では両下肢の運動機能および深部腱反射が失われた。また手の震えおよび腕の反射低下もみられる。

皮膚の未分化大細胞リンパ腫 (IV 期) の 38 歳女性：この患者には、多剤併用化学療法および標的放射線療法の治療歴があった。[‘Adcetris’] 治療開始前には、神経学的検査の結果は正常であった。この患者は、2 サイクル目の [‘Adcetris’] 静注後に、読字ができないこと、言葉が出ないこと、記憶力低下、軽度の平衡失調を訴えた。脳の MRI で脱髄の進行が明らかになり、脳生検で JC ウイルス陽性であった。[‘Adcetris’] による治療は中止された。

◇肺毒性

ホジキンリンパ腫の先端治療として、[‘Adcetris’] と ABVD 療法 [adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vinblastine, dacarbazine] の併用と、[‘Adcetris’] と AVD 療法 [adriamycin (doxorubicin), vinblastine, dacarbazine] の併用を比較する臨床試験が行われた。[‘Adcetris’] と ABVD 療法の併用群で非感染性の肺毒性が多くみられた。[‘Adcetris’] と AVD 療法の併用群での肺毒性の頻度は約 40% であったが、これに対し、bleomycin ベースの ([‘Adcetris’] を含まない) 療法について最もよく文献でみられる肺毒性の頻度は 10～25% である。これまでに [‘Adcetris’] と AVD 療法との併用群では、肺毒性は観察されていない。肺毒性が生じた患者は、咳や呼吸困難を報告した。胸部の X 線撮影と CT 撮影で間質性浸潤の徴候がみられた。これらの患者には、副腎皮質ホルモンによる治療が奏効した。

関連情報

・FDA の brentuximab vedotin [‘Adcetris’] 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm287672.htm>

薬剤情報

©Brentuximab vedotin [CD30 モノクローナル抗体薬物複合体、抗悪性腫瘍薬] 国内: 開発中 (phase1/2: 2011/10/11 現在) 海外: 発売済

Vol.10(2012) No.04(02/16) R02

【 米 FDA 】

**• 2011 年 7～10 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について
Potential signals of serious risks/new safety information identified by the Adverse Event
Reporting System (AERS) between July - October 2011**

Surveillance

通知日 : 2012/01/13

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm281856.htm>

表は、AERS データベースを用いて 2011 年 7～10 月期に特定した重篤なリスクのシグナルや新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDA は、本表に医薬品を掲載したことにより、表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち本掲載は、FDA がその医薬品に関して安全性検討事項 (potential safety issue) を特定したことを示しているが、当該医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDA は、さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に、添付文書の改訂要求、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策) 策定の要求、リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集などさまざまな措置を取ることがある。

FDA は、医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより、医療従事者がその医薬品を処方しないよう、あるいは患者が使用を中止するよう指示しているわけではないことを強調したい。本表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は、担当医に相談すること。FDA は、個々のシグナルや新たな安全性情報の評価を行い、必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

表:AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2011年7~10月)

製品名:一般名[‘販売名’] または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報 (2011年10月31日時点)
Adalimumab[‘Humira’] [‘Simponi’]	視神経炎	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、 本件の評価を継続している。
Clevidipine butyrate 乳濁性静 注液[‘Cleviprex’]	低酸素血症(酸素飽和度 低下)	同上
Dabigatran etexilate mesylate [‘Pradaxa’]	致死性の出血を含む出血 事象	FDA Drug Safety Communication 参照*1。 FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、 本件の評価を継続している。
注射用 Diazepam[‘Valium’]	プロピレングリコール毒性	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、 本件の評価を継続している。
Infliximab[‘Remicade’]	サルコイドーシス	同上
Menthol, Methyl salicylate, Capsaicin を含有する OTC 局 所用鎮痛薬	適用部位の熱傷	FDA は現行の左記 OTC 製品の表示が適切かを判断 するため、本件の評価を継続している。
Orlistat[‘Alli’]	腎結石	FDA は現行の添付文書(腎結石についての記載あり) について、他の腎関連有害事象についても適切に記 載されているかを判断するため、本件の評価を継続し ている。
バルプロ酸製品: Valproic acid, Divalproex sodium, Valproate sodium	肝不全, 肝障害 (Alpers-Huttenlocher 症候群 のような遺伝性ミトコンドリア 病などに関連)	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、 本件の評価を継続している。

*1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.10 No.2 (2012/01/19) 参照。

Vol.10(2012) No.04(02/16) R03

【英MHRA】

- **スタチン系薬: 高血糖症および糖尿病のリスク**

Statins: risk of hyperglycaemia and diabetes

Drug Safety Update Vol. 5, No. 6, 2012

通知日: 2012/01/12

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON140667>

スタチン系薬は、一部の患者で、糖尿病治療が必要になるほど血糖値を上昇させる可能性がある。このリスクは主として、糖尿病発症リスクがすでに高い患者に生じると考えられる。しかしながら、スタチン系薬の全体的ベネフィットは、糖尿病発症リスクのある患者でも、すでに糖尿病が発症している患者でも、リスクを大きく上回っている。



スタチン系薬は、脂質コントロールと心血管系疾患の予防のために欧州で最も広範に処方されている医薬品クラスの1つであり、処方数が増加し続けている。2002年~2008年に英国ではスタチ

ン系薬の使用が40歳以上の成人については2倍に、80歳以上の高齢者については4倍に増加した。

2010年に、臨床試験のメタアナリシスで、スタチン療法が全体として糖尿病初発のリスクのわずかな上昇と関連があると報告された¹⁾。リスクは小さいとはいえ(オッズ比1.09, 95%CI[1.02~1.17]), 処方数の多さを考慮すると、糖尿病初発のリスクの上昇が比較的わずかであっても、年間の発症数はかなり多くなる可能性がある。スタチン系薬による4年間の治療で、患者255人(95%CI[150~852])あたり糖尿病が1例増加することになる¹⁾。ただし、エビデンスから、この糖尿病発症リスクは個人のリスク因子に著しく依存することが示唆されている。

さまざまなスタチン系薬の試験の比較は、患者集団、試験期間、使用したスタチン系薬の用量の相違など、数々の要因により制約を受ける。さらに、糖尿病診断に用いた評価項目の検査回数や時期が異なっており、また空腹時血糖値あるいはHbA1c値のいずれを測定したか(後者は少ない)で異なっていた。重要な点として、atorvastatinと糖尿病の初発との関連を調べた最近の試験で²⁾、患者をリスク因子で層別化した場合、患者集団全体として解析した場合とは異なる結論が得られる可能性が示唆されている。

スタチン系薬使用と糖尿病初発との関連を裏付けるエビデンスは十分存在する。ただし、このリスクがあるのは主として、すでに糖尿病発症リスクの高い患者であると考えられる。ベースライン時点で空腹時血糖値が高いことがこのリスク上昇を決定する重要な要素で、リスクのある患者を識別するにはこれで十分だと考えられる。他に次のようなリスク因子がある。

- ・高血圧の既往
- ・ベースラインでトリグリセリドが高値
- ・ベースラインでBMI(体格指数)が高値

強化用量のatorvastatin治療またはsimvastatin治療によりさらに糖尿病リスクが上昇することを裏付けるデータは限られている³⁾。患者の特性が糖尿病リスクに重要な影響を及ぼすことや、入手可能な試験にばらつきがあることを考慮すると、現段階では、いずれのスタチン系薬も、リスクのある患者で糖尿病初発のリスクを上昇させる可能性を否定するにはデータが不十分である。

リスクのある患者では、糖尿病初発のリスクが上昇するものの、複数の研究により、スタチン系薬には重大な心血管イベントを低減するベネフィットがあることが明確に示されている³⁻⁵⁾。スタチン系薬の全般的ベネフィットは、糖尿病のリスクのある人でも、ベースライン時点で糖尿病を発症していた人でも、リスクを大きく上回っている。しかしながら、リスクのある患者を特定し、糖尿病の発症を見極め、症状を適切に管理する対策を講ずるべきである。リスクのある患者には、国のガイドラインに従い、臨床的、生化学的両面でモニタリングを行うべきである。

◇医療従事者への助言

- ・スタチン系薬使用と糖尿病初発との関連を十分裏付けるエビデンスが存在する。
- ・このリスクがあるのは主として、すでに糖尿病の発症リスクの高い患者であると考えられる。
- ・ベースライン時点で空腹時血糖値の高いことが重要なリスク因子である。他のリスク因子は、高

- 血圧の既往，ベースライン時点でのトリグリセリド高値，ベースライン時点でのBMI高値である。
- ・リスクのある患者には，国のガイドラインに従い，臨床的，生化学的両面でモニタリングを行うべきである。
 - ・糖尿病の初発のリスクの大きさはおそらくスタチン系薬の種類により異なるであろう。しかし，特定のスタチン系薬のリスクが高いことを確認あるいは否定するにはエビデンスが不十分である。
 - ・スタチン療法による血管系リスク低減のベネフィットは糖尿病発症のリスクを上回るため，そのリスクを理由にスタチン療法を中止する必要はない。

文献

- 1) Sattar N, et al. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
- 2) Waters DD, et al. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1535–45
- 3) Preiss D, et al. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.
- 4) The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
- 5) The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. *Lancet* 2008; 371: 117–25.

参考情報

*1: 本件については，2012年1月10日付のEU EMEAのPhVWP(ファーマコビジランス作業部会) Monthly Report December 2011 Plenary Meeting(下記リンク参照)でも取り上げられている。PhVWPは入手データをレビューした結果，すでに糖尿病発症リスクのある患者では糖尿病初発のリスクが上昇する可能性はあるが，全般にスタチン系薬のベネフィットは従来通り明らかにリスクを上回っていると結論している。PhVWPは，リスクのある患者のモニタリングを求める警告を，EUで承認されたすべてのスタチン系薬の製品情報に記載するよう，CMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)に伝えた。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.9 No.18(2011/09/01)，Vol.8 No.12(2010/06/10)

薬剤情報

- ◎ Simvastatin [シンバスタチン，HMG-CoA還元酵素阻害薬，脂質異常症治療薬] 国内：発売済 海外：発売済
- ◎ Atorvastatin [アトルバスタチンカルシウム水和物，Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN)，HMG-CoA還元酵素阻害薬，脂質異常症治療薬] 国内：発売済 海外：発売済
- ◎ Pravastatin [プラバスタチンナトリウム，Pravastatin Sodium (JAN)，HMG-CoA還元酵素阻害薬，脂質異常症治療薬] 国内：発売済 海外：発売済
- ◎ Fluvastatin [フルバスタチンナトリウム，Fluvastatin Sodium (JAN)，HMG-CoA還元酵素阻害薬，

脂質異常症治療薬]国内:発売済 海外:発売済]

◎Pitavastatin [ピタバスタチンカルシウム, Pitavastatin Calcium (JAN), HMG-CoA 還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬]国内:発売済 海外:発売済]

◎Rosuvastatin [ロスバスタチンカルシウム, Rosuvastatin Calcium (JAN), HMG-CoA 還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬]国内:発売済 海外:発売済]

Vol.10 (2012) No.04 (02/16) R04

【カナダ Health Canada】

- 第2世代抗精神病薬:小児および青少年での心血管代謝系の有害反応

Second-generation antipsychotics and cardiometabolic adverse reactions in children and adolescents

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 22, No. 1, 2012

通知日:2012/01/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n1-eng.php#a1

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n1-eng.pdf

◇要 点

- Health Canada は、小児および 18 歳未満の青少年における第 2 世代抗精神病薬 (second-generation antipsychotics:SGA)の使用との関連が疑われる心血管代謝系の有害反応の報告を 29 件受けている。
- カナダで小児や青少年への使用が承認されている SGA は、15~17 歳の青少年の統合失調症治療に限って最近承認された医薬品 1 種類のみである。
- 年齢不相応な体重増加, 高血圧症, 脂質値や血糖値の異常など, SGA がもたらす心血管代謝系への影響は, 個々の SGA により異なることが見出されている。



西欧諸国では、体重過多と肥満がますます大きな問題となっており、小児や青少年でも同様の問題がみられる¹⁾。体重増加と肥満は、糖尿病、脂質異常症、高血圧症と関連することが知られている²⁾。また、体重増加は SGA の有害反応であることが十分確認されている¹⁾。

カナダでは、7 種類の第 2 世代抗精神病薬 (clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, paliperidone, ziprasidone, aripiprazole) が販売されている。販売開始年は 1991 年 (clozapine) から 2009 年 (aripiprazole) とさまざまである。

最近、aripiprazole [‘Abilify’] が 15~17 歳の青少年での統合失調症治療などを適応として承認された³⁾。カナダでは、aripiprazole の承認以前には小児や 18 歳未満の青少年への使用を承認適応とする SGA はなかった。小児の医薬品使用は多くの場合、主として成人での研究結果を外挿し

た情報や、別の種類の科学的エビデンス、例えば症例報告、臨床経験のオープンスタディ、比較対照臨床試験にもとづいている^{4,5)}。SGAは、統合失調症、双極I型障害、自閉症、広汎性発達障害、破壊的行動障害(行為障害、注意欠陥多動性障害など)、発達障害、トゥレット症候群などのメンタルヘルス上の問題を持つ小児や青少年に処方されている⁶⁾。これらの医薬品の小児への使用は、過去10年間でかなり増加している^{6~8)}。ある推定によれば、カナダでの小児や青少年への抗精神病薬の処方は、2005年から2009年にかけて114%増加している⁴⁾。このように使用が増加しているにもかかわらず、これらの医薬品の安全性データは限られている²⁾。

小児患者でのSGA使用により、年齢不相応な体重増加、肥満、高血圧症、脂質値や血糖値の異常など心血管代謝系への影響が懸念されている⁸⁾。さらに、メンタルヘルス上の問題を持つ小児や青少年では、栄養不足、運動不足、薬物乱用、適切な健康管理の不足など複数の心血管系リスク因子を有することが多い^{2,9)}。一部の研究によれば、若年患者は成人患者と比較して、同じ抗精神病薬を使用しても体重増加と代謝系への影響が生じるリスクが高い可能性がある^{2,7,10)}。若年で体重増加がみられている場合、成年になっても体重増加が持続する傾向がある¹⁰⁾。

小児では、抗精神病薬の吸収、分布、代謝が異なるため、成人と同様の有効性を得るには、必要とされる体重あたりの用量が成人の場合よりも高い²⁾。小児期に心血管代謝系への影響がみられると、成人期で肥満、メタボリックシンドローム、高血圧症、心血管系疾患、悪性疾患が生じる傾向があるため^{2,7,8)}、小児期での心血管代謝系への影響は問題である。

SGAによる体重増加などの有害作用の程度は、個々のSGAによりかなり異なることが見出されている。Clozapineとolanzapineは、小児、成人とも臨床上重大な体重増加のリスクが最も高いと考えられる^{1,2,7)}。Risperidoneとquetiapineは一般に中程度のリスクを示し、ziprasidoneとaripiprazoleではリスクが最も低い。Paliperidoneのデータは限られている⁴⁾。脂質値および血糖値の上昇リスクは、olanzapineが最も高いと考えられる¹¹⁾。

Health Canadaは2011年6月30日までに、小児および18歳未満の青少年でのSGA使用との関連が疑われる心血管代謝系の有害反応の報告29件を受けた。報告された抗精神病薬は、clozapine(3件)、risperidone(13件)、olanzapine(10件)、quetiapine(4件)であった(表1)^{A)}。Paliperidone、ziprasidone、aripiprazoleにかかわる報告はなかった。症例報告としては、体重増加、高血糖もしくは糖尿病の初発、高血圧症、高脂血症のうち1種類以上が記載されていた。これらの症例のうち21例は男子、7例は女子であった(1例は性別記載なし)。患者年齢の中央値は14歳であった。体重増加作用が知られている医薬品の併用を記載した報告もあった。

小児や青少年でのさまざまな精神疾患の管理において、SGAの適応外使用が増加していると考えられる。SGAを使用している小児や青少年では心血管代謝系の有害反応の問題が存在することが、文献で指摘されてきた^{2,4,6,7,11)}。また、SGAによる心血管代謝系の有害作用は、個々のSGAにより異なることが見出されている。Health Canadaは、SGAの使用との関連が疑われる有害反応をCanada Vigilanceプログラム^{B)}を通じて報告するよう奨励する。

^{A)} 報告29件のうち、1件では被疑薬としてSGAが2種類挙げられていた。

^{B)} <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php>

表 1:小児や 18 歳未満の青少年における第 2 世代抗精神病薬(SGA)使用との関連が疑われる心血管代謝系の有害反応報告 29 件の概要(2011 年 6 月 30 日まで Health Canada への提出分)*

医薬品名 (カナダでの販売開始年)	有害反応;報告件数				
	体重増加	高血糖または 糖尿病の初発	高血圧症	高脂血症	計†
Clozapine (1991)	1	0	2	0	3
Risperidone (1993)	5	5	2	2	14
Olanzapine (1996)	9	5	2	1	17
Quetiapine (1997)	2	2	1	0	5

* 有害反応は過少に報告されており、使用患者数や医薬品の販売期間が考慮されていないため、上記のデータを用いて有害反応の発現率を算出することはできない。

† 一部の報告には、2 種類以上の有害反応や被疑薬が記載されていた。したがって、有害反応の合計と症例報告の合計は一致しない。

文 献

- 1) Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19 (Suppl 1):1-93.
- 2) De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systemic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144-58.
- 3) Abilify (aripiprazole) [product monograph]. Montréal (QC): Bristol-Myers Squibb Canada; 2011.
- 4) Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, et al. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20(3):218-33.
- 5) Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, et al. Off-label psychopharmacologic prescribing for children: history supports close clinical monitoring. *Child Adolesc Psychiatry Mental Health* 2008;2(24):1-11.
- 6) Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, et al. First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19(2):124-37.
- 7) Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008;69 (Suppl 4):26-36.
- 8) Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302(16):1765-73.
- 9) Varley CK, McClellan J. Implications of marked weight gain associated with atypical antipsychotic medications in children and adolescents. *JAMA* 2009;302(16):1811-2.

- 10) Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, et al. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(3):337-43.
- 11) Ho J, Panagiotopoulos C, McCrindle B, et al. Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotic use in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20(3):234-41.

参考情報

※カナダでは、医薬品の安全性や有効性のエビデンスを蓄積し、質の高い市販後研究の実施を推進することを目的として、Health Canadaと複数機関の協力の下に医薬品安全性・有効性ネットワーク(DSEN)の取り組みが行われている。DSENの小児プロジェクトの1つに、小児への第2世代抗精神病薬の処方率の研究がある(*Canadian Adverse Reaction Newsletter* Vol. 22, No. 1, 2012から要約)。この小児プロジェクトによる研究の概要は次のURLを参照。

http://webapps.cihr-irsc.gc.ca/cfdd/db_search?p_language=E&p_competition=200910DSA

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.9 No.11 (2011/05/26)

Vol.10(2012) No.04(02/16) R05

【カナダ Health Canada】

- 小児における有害反応報告:最新情報

Adverse reaction reporting in children: update

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 22, No. 1, 2012

通知日:2012/01/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n1-eng.php#a4

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n1-eng.pdf

Health Canada は、2006年7月発行のCanadian Adverse Reaction Newsletterで、小児での有害反応をHealth Canadaに自発報告する重要性を伝えた^C。今回の記事は、Health Canadaが2010年に受けた小児での有害反応報告の種類について詳細を記載する^D。

Health Canada は Canada Vigilance プログラムを通じて、健康関連製品(医薬品、バイオテクノロジー

^C 医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.4 No.15(2006/07/27)参照。

^D Health Canada が2010年に受けた全ての年齢の患者での有害反応報告の概要は、医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.9 No.17(2011/08/18)参照。

ジ－製品、血液製剤や生物製剤、自然健康製品、放射性医薬品、細胞、組織、臓器)との関連が疑われる有害反応報告を収集している。

2010年に Health Canada が受けた報告計 22,241 症例のうち、小児での有害反応報告は 7%を占めていた。その他は、成人および高齢者(72%)、年齢の記載なし(21%)であった。小児の年齢の内訳は、14%が 2 歳未満、44%が 2～11 歳、42%が 12～18 歳であった。性別の内訳は、52%が男児、41%が女児であった(7%は性別の記載なし)。

有害反応報告中で最も多く特定された被疑薬^Eを、小児の年齢グループ別に表 1, 2, 3 に示す。被疑薬は、WHOのATC分類^Fに従い薬効で分類している。複数の要因が、特定の製品について報告された有害反応の数に影響を及ぼしている可能性がある。特に、このデータは小児の各年齢グループでの健康関連製品の使用状況を反映している。

Health Canadaは引き続き、市販されている健康関連製品について安全性プロファイルをモニターし、市販後調査プログラムから得られた新たな安全性情報を必要に応じて伝達する。Health Canadaは患者および医療従事者に対し、乳児、小児および青少年での有害反応をCanada Vigilanceプログラム^Gに報告するよう奨励する。

表 1: 2010 年に 2 歳未満の小児について最も報告の多かった被疑薬(ATC 分類)* 上位 10 種

製品の種類 (ATC分類)	報告回数 †	(%)
全身用抗菌薬(J01)	16	(14.6)
全身用抗ウイルス薬(J05)	14	(12.7)
抗血清と免疫グロブリン(J06)	8	(7.3)
免疫抑制薬(L04)	7	(6.4)
抗炎症薬および抗リウマチ薬(M01)	6	(5.5)
鎮痛薬(N02)	5	(4.6)
精神賦活薬‡(N06)	5	(4.6)
抗マイコバクテリア薬(J04)	4	(3.6)
抗悪性腫瘍薬(L01)	3	(2.7)
抗てんかん薬(N03)	3	(2.7)

表 2: 2010 年に 2～11 歳の小児について最も報告の多かった被疑薬(ATC 分類)* 上位 10 種

製品の種類 (ATC分類)	報告回数 †	(%)
精神賦活薬‡(N06)	52	(17.5)
抗悪性腫瘍薬(L01)	30	(10.1)
全身用抗菌薬(J01)	26	(8.8)
全身用副腎皮質ステロイド(H02)	21	(7.1)
免疫抑制薬(L04)	19	(6.4)
閉塞性気道障害用薬(R03)	18	(6.1)
抗てんかん薬(N03)	15	(5.1)
抗炎症薬および抗リウマチ薬(M01)	13	(4.4)
麻酔薬(N01)	10	(3.4)
鎮痛薬(N02)	9	(3.0)

^E 原文は suspect health products「(有害反応との関連が)疑われる健康関連製品」であるが、有害反応報告中に多く特定された製品の大半が医薬品であるため、ここでは「被疑薬」とした(訳注)。

^F Anatomical Therapeutic Chemical classification system. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

^G <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-eng.php>

表3: 2010年に12~18歳の小児について
最も報告の多かった被疑薬(ATC分類)* 上位10種

製品の種類 (ATC分類)	報告回数 †	(%)
精神賦活薬‡ (N06)	69	(20.0)
免疫抑制薬 (L04)	60	(17.4)
性ホルモンと生殖器系 モジュレーター (G03)	30	(8.7)
全身用抗菌薬 (J01)	20	(5.8)
鎮痛薬 (N02)	20	(5.8)
抗悪性腫瘍薬 (L01)	14	(4.1)
精神抑制薬‡ (N05)	12	(3.5)
抗てんかん薬 (N03)	9	(2.6)
抗ニキビ製剤 (D10)	7	(2.0)
その他の神経系薬 (N07)	6	(1.7)

*: 要請による報告や組織的なデータ収集システム(患者登録, 調査, 患者サポートプログラムや疾患管理プログラムなど)が, 特定の製品や特定の種類の製品の報告数に影響を及ぼしている場合がある。

†: 1症例中に2種類以上の被疑薬が記載されている場合がある。

‡: N05 精神抑制薬—抗精神病薬, 抗不安薬, 催眠薬, 鎮静薬。

N06 精神賦活薬—抗うつ薬, 精神刺激薬, 精神抑制薬と精神賦活薬の併用, 認知症治療薬。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.4 No.15 (2006/07/27)

Vol.10(2012) No.04(02/16) R06

【カナダ Health Canada】

- Doripenem[‘DORIBAX’]注射液: 人工呼吸器関連肺炎治療での臨床的治癒率低下と死亡率上昇

DORIBAX doripenem for Injection - Decreased Clinical Cure Rates and Increased Mortality in an Investigational Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) Study

For Health Professionals

通知日: 2012/01/26

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/doribax_nth-aah-eng.php

(Web掲載日: 2012/01/31)

◆Janssen社からの医療従事者向け通知

Janssen社は, Health Canadaと協議の上, 人工呼吸器関連肺炎(ventilator-associated pneumonia: VAP)の治療におけるdoripenem[‘DORIBAX’]の使用に関して, 新たな安全性情報を提供する。VAPの治療で[‘DORIBAX’]を被験薬として使用した前向き多施設無作為化二重盲検ダブルダミー第III相試験(VAP試験)は, 評価を予定していた524人中274人のデータで行った中間解析の結果, 早期に中止された。中間解析では, [‘DORIBAX’]1gを8時間ごとに投与す

る固定用量7日間コースで治療した群は、**imipenem/cilastatin**配合剤による固定用量10日間コースで治療した群に比べ、死亡率が高く、臨床的治癒率が低い結果を示した。

['DORIBAX']はカナダで、VAPを含む院内肺炎、複雑性腹腔内感染症、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の成人患者の治療を適応として承認されている。VAPを含む院内肺炎の患者に承認された['DORIBAX']の用量は、8時間ごとに500 mgを1時間または4時間かけて点滴静注し、これを7～14日間続けるものである。

- ・ ['DORIBAX'] 1gを8時間ごとに投与する固定用量7日間コースによる治療は、**imipenem/cilastatin**配合剤による固定用量10日間コースに比べ、死亡率の上昇と、臨床的治癒率の低下に関連することが示された。
- ・ 治療期間は、疾患の重症度、感染菌、患者の臨床反応にもとづいて決定すべきである。
- ・ カナダの製品モノグラフを、この新たな情報を反映させて改訂する予定である。

カナダの製品モノグラフには、「用法・用量」の項に、推奨用量と推奨治療期間について記載されているが、このVAP試験から得られた新たな情報にもとづき、Janssen社はHealth Canadaと共同で、VAPの治療に関する製品モノグラフを改訂する予定である。

VAP試験は、5日以上入院しVAPと診断された成人患者の治療として、**doripenem**固定用量7日間コース(1gを4時間かけて点滴静注、8時間ごと)の有効性と安全性を、**imipenem/cilastatin**配合剤固定用量10日間コース(1gを1時間かけて点滴静注、8時間ごと)と比較評価することを目的にデザインされた。試験の主目的は、MITT (Microbiological Intent-to-Treat)^AとME (Microbiologically Evaluable)^Bの両集団で、**imipenem/cilastatin**配合剤に比して**doripenem**の非劣性を実証することであった。

表はMITTおよびME解析集団について、臨床的治癒率および28日死亡率(原因を問わない)の中間結果を示す。

^A ベースラインの検体の起因为特定され、無作為に割り付けられた集団

^B MITT の定義を満たし、試験プロトコルに規定された重要な遵守項目に従った集団

表:臨床的治癒率および28日死亡率(原因を問わない)の概要

解析集団	Doripenem群 固定用量7日間コース (%)	Imipenem 群 固定用量10日間コース (%)	差 (%)	両側95%CI (%)
臨床的治癒率				
MITT	45.6	56.8	-11.2	-26.3~3.8
ME	49.1	66.1	-17.0	-34.7~0.8
クレアチニン・クリアランス* (MITT)				
≥150 mL/min	44.4	71.4	-27.0	-55.4~1.4
<150 mL/min	45.9	50.0	-4.1	-21.9~13.7
28日死亡率(原因を問わない) (MITT)				
	21.5	14.8	6.7	-5.0~18.5

*クレアチニン・クリアランスは、血清クレアチニン、年齢(単位:年)、体重(kg)から Cockcroft-Gault 式で計算。

参考情報

※本件に関し、FDAは2012年1月5日付で、doripenemのレビューを開始したことを通知している。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm285883.htm>

薬剤情報

©Doripenem〔ドリペネム水和物, doripenem hydrate (JAN), カルバペネム系抗生物質製剤〕

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