

# 医薬品安全性情報 Vol.10 No.05 (2012/03/01)

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)】

- Natalizumab[‘Tysabri’]:進行性多巣性白質脳症(PML)の新たなリスク因子 .....2
- Boceprevir[‘Victrelis’]:ritonavirで作用を増強したヒト免疫不全ウイルス(HIV)プロテアーゼ阻害薬との重大な相互作用による有効性低下の可能性 .....5
- プロトンポンプ阻害薬(PPI):*Clostridium difficile*関連下痢症との関連.....7
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年12月) .....11

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Bortezomib[‘Velcade’]:投与ミスの予防策を推奨.....13
- より良い公衆衛生保護を目指して—EMAによる新たなファーマコビジランス法の導入 .....14

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.05 (03/01) R01

【 米FDA 】

• Natalizumab[‘Tysabri’]:進行性多巣性白質脳症(PML)の新たなリスク因子

**New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab)**

**Drug Safety Communication**

通知日:2012/01/20

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm>

FDAは、抗JCウイルス(JCV)抗体検査で陽性であることが、進行性多巣性白質脳症(PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)のリスク因子として特定されたことを通知する。PMLは、多発性硬化症やクローン病の治療薬natalizumab[‘Tysabri’]の使用に関連する、まれではあるが重篤な脳の感染症である。

抗JCV抗体陽性と判定され、さらにPMLの既知のリスク因子を1つ以上有する患者では、[‘Tysabri’]による治療継続のリスクとベネフィットを慎重に考慮すべきである。既知の3つのリスク因子すべてを有する患者のPMLリスクは、1,000人あたり11人と推定されている。3つのリスク因子は次の通りである。

- ・ 抗JCV抗体を有すること。
- ・ [‘Tysabri’]で長期間、特に2年以上治療を受けていること。
- ・ 免疫抑制薬(mitoxantrone, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, または mycophenolate mofetilなど)による治療歴があること。

…… Natalizumab[‘Tysabri’]について ……………

- ・ 免疫調節薬に分類される。ある種の免疫系細胞が自己を攻撃するのを防ぐことにより作用する。
- ・ 2004年11月に再発性多発性硬化症の治療を適応として、2008年1月に中等度～重度の活動性クローン病の治療を適応として、FDAの承認を受けている。

……………

[‘Tysabri’]の添付文書<sup>A</sup>は本最新情報を反映させて改訂されており、3つの既知のリスク因子で分類した推定PML発症率の表も記載されている(下記の表参照)。

患者の抗JCV抗体の有無は、分析バリデーションおよび臨床バリデーション済みの抗JCV抗体検査で判定することが可能であり、医療従事者の指示で行われてきた。Stratify JCV Antibody

<sup>A</sup> [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf)

ELISA testは2012年1月20日にFDAの承認を受けた<sup>B</sup>。抗JCV抗体検査で陽性であるとは、過去にJCVに曝露されたことを意味する。

PMLは、一部の脳神経線維の被膜(ミエリン)が損傷を受けるまれな疾患である。JCVはありふれたウイルスであり、免疫系機能が正常な場合は通常は無害で症状を引き起こすことはないが、免疫系が低下した場合にPMLを引き起こすことがある。免疫系低下の原因には、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、白血病、リンパ腫、あるいは[‘Tysabri’]のような医薬品の使用などがある。

FDAは[‘Tysabri’]使用に伴うPML発症リスクについて、Drug Safety Communication(DSC)を2010年2月5日<sup>C</sup>と2011年4月22日<sup>D</sup>に発行している。

#### ◇医療従事者への追加情報

- ・ [‘Tysabri’]で治療中の患者にPML発症が引き続きみられていることを患者に知らせること。
- ・ [‘Tysabri’]の添付文書<sup>A</sup>は、PMLについて新たに判明した3番目のリスク因子の情報を追加して、改訂された(「データの要約」参照)。
- ・ リスク評価のためには、検査の時期にかかわらず抗JCV抗体検査で陽性であったことのある患者は、その前後の抗JCV抗体検査の結果にかかわらず、抗JCV抗体陽性とみなされる。
- ・ 患者が抗体を有するかどうか不明の場合、治療前または治療中に抗体検査を実施するよう検討すること。
- ・ 抗JCV抗体陰性の患者であっても、新たにJCVに感染する可能性があり、また偽陰性であった可能性もあるため、PML発症リスクは存在する。過去に抗JCV抗体陰性と判定された患者にも、定期的な再検査の実施を検討すべきである。
- ・ 抗JCV抗体の有無を検査する場合は、分析バリデーションおよび臨床バリデーション済みの免疫測定法を使用すべきである。
- ・ 患者がPMLを示唆する症状を発現した場合は、医療従事者に相談するよう患者に伝えること。PMLの症状は多様であり、数日から数週間かけて進行し、身体の片側の進行性の脱力や四肢のぎこちなさ、視力障害、思考・記憶力・方向感覚の変化などがあり、錯乱や人格変化が生じることがある。PMLが進行すると、数週間から数カ月後に死亡や重度の障害に至ることがある。
- ・ 患者の状態をモニターし、PMLの最初の徴候・症状が現れたら直ちに[‘Tysabri’]を中断すること。
- ・ [‘Tysabri’]に関わる有害事象はFDAのMedWatch<sup>E</sup>に報告すること。

#### ◇データの要約

2012年1月4日までに、全世界で[‘Tysabri’]による治療を受けた患者約96,582人から、201例の

<sup>B</sup> 抗 JC ウイルス抗体を測定する高感度 ELISA 法。この検査法に対する FDA の承認については <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm288471.htm> を参照。

<sup>C</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199872.htm>  
※医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.12 (2011/06/09) 参照

<sup>D</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm252045.htm>  
※医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.05 (2010/03/04) 参照

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

PMLが報告された。

新たなデータにより, [‘Tysabri’]使用患者がPMLを発症するリスク因子として, 抗JCV抗体保有が特定された。抗JCV抗体の検出が可能なStratify JCV Antibody ELISA testは, 2012年1月20日にFDAの承認を受けた。

抗JCV抗体陽性と判定され, さらに1つ以上のリスク因子を持つ患者では, [‘Tysabri’]による治療継続のリスクとベネフィットを慎重に検討すべきである。既知の3つのリスク因子をすべて有する患者は, PMLのリスクが11/1,000であると推定されている(表参照)。

PMLの発症率のデータを示す下表が, [‘Tysabri’]の添付文書に追加された。

表:リスク因子別の推定PML発症率

	抗JCV抗体陽性*	抗JCV抗体陽性*
[‘Tysabri’]への曝露期間†	免疫抑制薬使用歴なし	免疫抑制薬使用歴あり
1～24カ月	<1/1,000	2/1,000
25～48カ月	4/1,000	11/1,000

注: 2011年9月1日時点の市販後PMLデータおよび[‘Tysabri’]使用データにもとづく。

† 治療期間が4年を超えるデータは非常に少ない。

\* 抗JCV抗体陽性患者のリスクは, [‘Tysabri’]で治療を受けている多発性硬化症患者の18%に免疫抑制薬の使用歴があり, かつ[‘Tysabri’]で治療を受けている多発性硬化症患者の55%が抗JCV抗体陽性であるという仮定にもとづき推定した。

\* 抗JCV抗体の有無の判定は, 分析バリデーションおよび臨床バリデーションを行い, 偽陰性率3%でJCV特異的抗体の存在を確定できるよう検出ステップと阻害ステップを設定した抗JCV抗体検査(ELISA法)を用いて行われた。

FDA は引き続き PML の症例報告を評価し, 患者や医療従事者がこれらのリスクを理解するよう, 新たな方策を検討していく。

## 文 献

- 1) U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Health Topics-Progressive multifocal leukoencephalopathy. Available at <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000674.htm>  
Accessed January 11, 2012.

## 関連情報

- FDAのnatalizumab[‘Tysabri’]関連情報サイト:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107198.htm>

## ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.12 (2011/06/09), Vol.8 No.05 (2010/03/04), 【カナダ Health Canada】Vo.8

No.14 (2010/07/08), 【EU EMA】Vol.8 No.05 (2010/03/04)

◎Natalizumab〔ナタリズマブ, 抗 $\alpha$ 4インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬, クローン病治療薬(米国のみ)]国内:開発中(オーファンドラッグ指定:2011/04/01現在) 海外:発売済

## Vol.10 (2012) No.05 (03/01) R02

### 【米FDA】

- Boceprevir [‘Victrelis’]: ritonavir で作用を増強したヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害薬との重大な相互作用による有効性低下の可能性

#### Important drug interactions between Victrelis (boceprevir) and ritonavir-boosted human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor drugs

#### Drug Safety Communication

通知日: 2012/02/08

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm>

FDA は、C 型肝炎ウイルス (HCV) プロテアーゼ阻害薬の boceprevir [‘Victrelis’] と、ritonavir で作用を増強したある種のヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害薬 (atazanavir, lopinavir, または darunavir) を併用した場合に薬物相互作用により有効性が低下する可能性について、医療従事者および患者に通知する。

患者は、担当の医療従事者に相談せずに使用薬を中止すべきではない。質問や懸念がある場合は、担当の医療従事者に連絡すべきである。

医療従事者は、HCV (持続性) と HIV の双方に感染した患者に、[‘Victrelis’] による治療と、ritonavir + HIV プロテアーゼ阻害薬を含む抗レトロウイルス療法を開始した場合、HCV に対する治療効果、および HCV と HIV のウイルス再増殖について、患者を注意深くモニターすべきである。

薬物相互作用に関する研究\*<sup>1</sup> で、boceprevir [‘Victrelis’] を、ritonavir [‘Norvir’] と共に atazanavir [‘Reyataz’], darunavir [‘Prezista’], または lopinavir<sup>A</sup> と併用した場合に、HIV 薬と boceprevir の血中濃度が低下したことが示された(「データの要約」参照)。FDA は、[‘Victrelis’] の添付文書を改訂し、これらの薬物相互作用の情報を追加する。

<sup>A</sup> Lopinavir については ritonavir との配合剤がある([‘Kaletra’])。

- …… Boceprevir[‘Victrelis’]および HIV プロテアーゼ阻害薬について ……………
- Boceprevir[‘Victrelis’]は HCV プロテアーゼ阻害薬であり、治療歴がないか以前の治療が奏効しなかった成人の C 型慢性(持続性)肝炎の治療において、ペグインターフェロン  $\alpha$  および ribavirin との併用で用いられる。
  - HIV プロテアーゼ阻害薬は、HIV 感染治療に用いられる抗ウイルス薬である。
  - Ritonavir は HIV プロテアーゼ阻害薬であり、他の HIV プロテアーゼ阻害薬の血中濃度を上昇させて有効性を高め、作用を増強するために用いられる。
- ……………

#### ◇データの要約

薬物動態学的研究で、健康なボランティア(39 人)を対象とし、boceprevir[‘Victrelis’]と、ritonavir+HIV プロテアーゼ阻害薬を併用した場合の薬物相互作用を評価した。この研究では、boceprevir[‘Victrelis’]を、ritonavir[‘Norvir’]と共に atazanavir[‘Reyataz’], darunavir[‘Prezista’], または lopinavir<sup>A</sup>と併用した場合に、HIV 薬と boceprevir の曝露量が低下したことが示された。Boceprevir の併用により、ritonavir で作用を増強した atazanavir, lopinavir, darunavir の平均トラフ値はそれぞれ 49%, 43%, 59%低下した。Atazanavir, lopinavir, darunavir の AUC および C<sub>max</sub> は、それぞれ平均で 34~44%, 25~36%の低下が観察された。Boceprevir と atazanavir +ritonavir の併用では、boceprevir の曝露量(AUC)は変化しなかったが、boceprevir と lopinavir +ritonavir の併用<sup>A</sup>, また boceprevir と darunavir +ritonavir の併用では、boceprevir の AUC がそれぞれ 45%, 32%低下した。

#### 関連情報

- FDA の boceprevir[‘Victrelis’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm291169.htm>

---

---

#### 参考情報

- \*1:この薬物相互作用に関する研究については、Merck社が公表した医療従事者向け通知を参照。[http://www.merck.com/newsroom/pdf/FINAL\\_DHCP\\_2\\_6\\_2012.pdf](http://www.merck.com/newsroom/pdf/FINAL_DHCP_2_6_2012.pdf)

※2012 年 2 月 16 日付で欧州 EMA が、本記事と同じ研究結果にもとづき通知を行っている。CHMP(医薬品委員会)は、さらにデータが得られるまでの間の予防措置として、HIVとC型肝炎の感染患者に boceprevir[‘Victrelis’]と、lopinavir +ritonavir または darunavir +ritonavir の併用はすべきでないと警告している。Boceprevir と atazanavir +ritonavir の併用については、HIV ウイルス量が抑制されており、この抗 HIV レジメン(atazanavir +ritonavir)に耐性でないウイルス株の感染患者が治療を必要とする場合、ケースバイケースで治療を検討すべきであるとしている。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001444.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001444.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true)

### 薬剤情報

- ◎Boceprevir〔HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬〕海外:発売済
- ◎Atazanavir〔アタザナビル硫酸塩, Atazanavir Sulfate (JAN), HIV プロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ritonavir〔リトナビル, HIV プロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Darunavir〔ダルナビルエタノール付加物, Darunavir Ethanolate (JAN), HIV プロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Lopinavir/Ritonavir〔ロピナビル/リトナビル(配合剤), HIV プロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬〕国内:発売済 海外:発売済

### Vol.10(2012) No.05(03/01) R03

#### 【米FDA】

- プロトンポンプ阻害薬(PPI):*Clostridium difficile*関連下痢症との関連

***Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs)**

#### Drug Safety Communication

通知日:2012/02/08

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>

米FDAは、プロトンポンプ阻害薬(PPI)と呼ばれる胃酸分泌抑制薬の使用が、*Clostridium difficile*関連下痢症(CDAD)のリスク上昇に関わっている可能性を通知する。PPIによる治療を受けている患者が難治性の下痢を発症した場合は、CDADの診断を考慮すべきである。

**PPI使用患者は、難治性の下痢を発症した場合、直ちに担当の医療従事者に相談し、治療を受けること。**

…… プロトンポンプ阻害薬(PPI)について ……………

- ・さまざまな商品名やジェネリック製品名で処方箋薬(表1)およびOTC薬(表2)として販売されている。
- ・胃酸の分泌を抑制する作用がある。
- ・PPIの処方箋薬は、胃食道逆流性疾患(GERD)、胃潰瘍、小腸潰瘍、食道の炎症などの治療に用いられる。

- ・ PPIのOTC薬は、頻繁な胸やけの治療に用いられる。

.....

*Clostridium difficile* (*C. difficile*)は細菌であり、難治性の下痢を引き起こすことがある。症状は、水様便、腹痛、発熱などで、より重篤な腸疾患に進行することがある。この疾患は病院内で感染拡大することもある。CDADを発症しやすくする因子は、高齢であること、特定の慢性疾患を有すること、広域スペクトル抗生物質を使用していることなどである。CDADの治療には、水分と電解質を補給し、特別な抗生物質を使用する。

FDAは、PPIの使用に伴うCDADのリスク上昇についてPPIの添付文書に記載するため、製造業者と共同で取り組んでいる。

またFDAは、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬使用者でのCDADリスクもレビュー中である。H<sub>2</sub>受容体拮抗薬は、GERD、胃潰瘍、小腸潰瘍、胸やけなどの治療に用いられている。H<sub>2</sub>受容体拮抗薬は、さまざまな商品名やジェネリック製品名で処方箋薬(表3)およびOTC薬(表4)として販売されている。

#### ◇医療従事者への追加情報

- ・ PPI使用患者が難治性下痢を発症した場合、CDADの診断を考慮すべきである。
- ・ 患者がPPIの使用中に水様便が止まらない場合、あるいは腹痛、発熱があった場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者に助言すること。
- ・ 患者に対し、PPIを疾患の治療に必要な最低用量で最短期間使用すること。
- ・ PPIに関わる有害事象は、FDA MedWatchプログラムに報告すること<sup>A</sup>。

#### ◇データの要約

FDAは、PPIによる治療を受けている患者でのCDAD発症例について、FDAの有害事象報告システム(AERS)から得た報告と医学文献をレビューした。AERSに報告された患者の多くは、高齢で、慢性疾患を含む基礎疾患を有するか、CDADを発症しやすくすることのある広域スペクトル抗生物質を使用していた。これらの因子がCDADのリスクを上昇させた可能性はあるが、レビューした症例報告では、PPI使用の関与を完全に否定することはできなかった。これらのリスク因子を1つ以上有する患者は、さらにPPIを使用することで、CDADの転帰が重篤化する可能性がある。

またFDAは、26の公表文献により計28の観察研究もレビューした。そのうち23研究は、PPI非使用者に比べPPI使用者では、*C. difficile*感染症(CDADを含む)のリスクとの関連がより高いことを示していた<sup>1-5)</sup>。B。リスク上昇の度合いは研究間で大きく異なっていたが、ほとんどの研究で、PPI使用者の*C. difficile*感染症(CDADを含む)のリスクは、PPI非使用者に比べ、1.4~2.75倍高いことが示されていた。臨床転帰のデータを示した5研究では、一部の患者で、結腸切除と、まれではあるが死亡が報告されている<sup>1-4)</sup>。B。

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

<sup>B</sup> 他の参考文献は本記事の英文サイト参照。 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>



公表された研究は、*C. difficile*感染症 (CDADを含む)とPPI使用歴との関連を評価する検出力がさまざまであった。*C. difficile*感染症 (CDADを含む)のリスクとPPIの用量および使用期間との関係に関するデータは限られていた。また、これらの研究には、地域でのOTC薬のPPI使用に関するデータもほとんどなかった。それでも、エビデンスは、PPIの使用と*C. difficile*感染症 (CDADを含む)との関連性を示唆するだけの重みがあった。

表1:プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の処方箋薬

一般名	商品名
dexlansoprazole	Dexilant
esomeprazole magnesium	Nexium
esomeprazole magnesium and naproxen	Vimovo
lansoprazole	Prevacid
omeprazole	Prilosec
omeprazole and Sodium bicarbonate	Zegerid
pantoprazole sodium	Protonix
rabeprazole sodium	AcipHex

表2:プロトンポンプ阻害薬 (PPI) のOTC薬

一般名	商品名
lansoprazole	Prevacid 24HR
omeprazole magnesium	Prilosec OTC
omeprazole and sodium bicarbonate	Zegerid OTC
omeprazole	Omeprazole

表3: H<sub>2</sub>受容体拮抗薬の処方箋薬

一般名	商品名
cimetidine	Tagamet
famotidine	Pepcid, Duexis
nizatidine	Axid, Nizatidine
ranitidine	Zantac, Tritec

表4: H<sub>2</sub>受容体拮抗薬のOTC薬

一般名	商品名
cimetidine	Tagamet HB
famotidine	Pepcid Complete, Pepcid AC
nizatidine	Axid AR
ranitidine	Zantac

#### 文 献

- 1) Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*. 2004;171(1):33-38.
- 2) Muto C, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile* associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:273-280.
- 3) Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005;353:2442-2449.
- 4) Akhtar AJ, Shaheen M. Increasing incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy. *J Natl Med Assoc*. 2007;99(5):500-504.
- 5) Kazakova SV, Ware K, Baughman B, et al. A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of *Clostridium difficile*. *Arch Intern Med*. 2006;166(22):2518-2524.

#### 関連情報

- ・ FDAのプロトンポンプ阻害薬(PPI)関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm213259.htm>

---

#### 参考情報

- ※本件に関し、カナダ(Health Canada)からも2012年2月16日付で通知が発行されている。

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2012/2012\\_23-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2012/2012_23-eng.php)

Vol.10 (2012) No.05 (03/01) R04

【米 FDA】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年12月)

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

FDA MedWatch

通知日:2012/01/13

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm284231.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<sup>A</sup>。

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

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Multaq (dronedaron hydrochloride) tablets	○	○				
Dilantin-125 (phenytoin) Oral Suspension		○		○	○	
Norvir (ritonavir) Soft Gel capsules, tablets, and oral solution		○	○	○	○	PPI
Relenza (zanamivir) inhalation powder		○				PPI
Tyzeka (telbivudine) tablets and oral solution		○	○	○		
Capoten (captopril) Tablets <i>*fetal toxicity</i>			○	○		
Danocrine brand of Danazol capsules			○	○	○	
Desferal (deferoxamine mesylate) for injection			○	○		
Edarbi (azilsartan medoxomil) Tablets <i>*fetal toxicity</i>			○	○		PCI/PPI
Eloxatin (oxaliplatin) for intravenous use			○	○		
Heparin Sodium Injection			○	○		

<sup>A</sup> 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
Isentress (raltegravir) scored, chewable tablets, film coated tablets			○	○	○	
Keppra (levetiracetam) Tablets and oral solution			○	○		
Onglyza (saxagliptin) tablets			○	○	○	
Ovide (malathion) 0.5% lotion			○		○	
PegIntron (Peginterferon alfa-2b) Injection, Powder for Solution for Subcutaneous Use			○	○		
Plavix (clopidogrel bisulfate) tablets			○	○		
Remeron (mirtazapine) tablets and RemeronSolTab (mirtazapine) Orally Disintegrating tablets			○			
Zegerid (omeprazole/sodium bicarbonate) powder for oral suspension and capsules			○	○		
Avapro (irbesartan) Tablets				○	○	
Diovan HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets				○		PPI
Exforge HCT (amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide) tablets				○		
Isoptin SR (verapamil hydrochloride) tablets				○		
Nexterone (Amiodarone Hydrochloride) Premixed Injection for Intravenous Use				○		
Solaraze (diclofenac sodium) gel 3%				○		
Sustiva (efavirenz) capsules and tablets				○		
Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound), 100 milligram vial					○	
Avastin (bevacizumab) Solution for intravenous infusion					○	
Cleviprex (clevidipine) 0.5 mg/mL injectable emulsion					○	
Elestat (epinastine hydrochloride ophthalmic solution) 0.05%					○	
Femara (letrozole) tablets					○	
Prezista (darunavir) suspension and tablets					○	
Proleukin (aldesleukin)					○	
Protonix (pantoprazole sodium) for injection					○	
Singulair (montelukast sodium) Tablets, Chewable Tablets, and Oral Granules					○	PPI

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Toviaz (fesoterodine fumarate) extended release tablets					○	
Vancocin (vancomycin hydrochloride) Capsules					○	
Bystolic (nebivolol) Tablets						PCI
Diovan (valsartan) Tablets						PPI
Vytorin (ezetimibe/simvastatin) Tablets						PPI

=====  
**参考情報**

*\*fetal toxicity*

表中のレニン・アンジオテンシン系薬の胎児毒性に関する表示改訂。

**Vol.10(2012) No.05(03/01) R05**

**【 EU EMA 】**

**• Bortezomib[‘Velcade’]:投与ミス予防策を推奨**

**Recommendations to prevent administration errors with Velcade (bortezomib)**

**Questions and answers**

通知日:2012/01/19

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/01/WC500120701.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/01/WC500120701.pdf)

EMAは、bortezomib[‘Velcade’]の誤った投与法により、EU内で3件の死亡例が発生した情報を得ている。いずれも、同薬が誤って静脈内ではなく髄腔内に注入されたケースである。EMAの医薬品委員会(CHMP)は医療従事者に対し、[‘Velcade’]は静注でのみ投与すべきであることに注意を喚起し、これ以上投与ミスが起きないように、予防策を推奨している。

[‘Velcade’]は現在、静注でのみ承認されている。EMAは、2004年の承認以降、[‘Velcade’]が誤って静脈内ではなく髄腔内に注入されたため、3人の患者が死亡したという報告を受けた。3例とも患者は[‘Velcade’]と同時に、髄腔内化学療法も受けていた。

CHMPは、さらなる投与ミスを防ぐため、医療従事者に対し、[‘Velcade’]を静注でのみ投与すべきであるとの注意喚起を行うことに合意した。さらにCHMPは、医療従事者に具体的な予防策を検討するよう助言した。

他のすべての医薬品と同様、EMAは引き続き[‘Velcade’]の安全性を注意深くモニターしていく。

---

---

## 参考情報

\*:本件について、Health Canada(2012年1月26日付通知)およびMHRA(2012年1月26日付通知, 2月1日付 Web 掲載)から、製造業者の Janssen 社による医療従事者向け通知が発行された。これらの通知では、誤った投与法による死亡例(EMA の報告にある3例)を報告し、防止策を講ずるよう推奨している。

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2012/velcade\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/velcade_hpc-cps-eng.php)

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con143509.pdf>

## 薬剤情報

©Bortezomib〔ボルテゾミブ, プロテアソーム阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

---

## Vol.10(2012) No.05(03/01) R06

### 【 EU EMA 】

- より良い公衆衛生保護を目指して—EMAによる新たなファーマコビジランス法の導入

#### **Better protection of public health: European Medicines Agency counts down to introduction of new pharmacovigilance legislation**

#### **Press release**

通知日:2012/02/02

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/02/WC500121838.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500121838.pdf)

[http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001431.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001431.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

(抜粋)

EMA は、EU 加盟国および EC(欧州委員会)と協力して、2012年7月のファーマコビジランスに関する新たな法令の導入に向けた準備を行っている。新たな法令の導入により、1995年の欧州医薬品庁開設以来最大の法的枠組みの変更がもたらされる。EMA は今後5カ月間で、新たに発足するファーマコビジランスリスク評価委員会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: PRAC)の創立会議(2012年7月19日開催予定)の準備を完了する予定である。

PRACの発足に加え、従来のCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)<sup>A</sup>の権限を変更し、ファーマコビジランスにおけるCMDhの役割を強化した。CMDhは2012年9月から新たな責務にもとづいて会議を開催する予定である。

EMA は2012年に、各国または中央審査方式で承認された医薬品に関する安全性問題につい

---

<sup>A</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

て、EUとして新たな手続きの運用を開始する予定である。EMAは、まず中央審査方式で承認された医薬品のみを対象とし、2012年内に市販後安全性研究のプロトコルの承認および結果管理の手続きを実行に移し、ファーマコビジランス査察を協力して行う手順を改正する予定である。このシグナル検出に関する新たな手順は、中央承認方式で承認された医薬品について2012年7月から開始予定であり、各国承認の製品についてはEU加盟国に詳細なデータを提供して手順の改正を支援する。

新たな法令のもとで、EU加盟国では患者が自国の規制機関に医薬品との関連が疑われる有害反応を報告することができる。これは一部の加盟国では既存の権利である。EMAは2012年中に、加盟国と協力して直接報告方式について患者に情報を提供する予定である。

新たな法令により、EMAおよびEU加盟国のファーマコビジランスのあらゆる活動について透明性が大幅に強化される。EMAは、PRAC、CMDh、CHMP(医薬品委員会)などの科学委員会からの議事予定の一覧、推奨、見解、議事録を公表することにより、ファーマコビジランスのプロセスや手続きの透明性を強化していく。EMAは、PRACの要請で公聴会を開催し、医薬品安全性問題について一般の人々が参画できるようにし、安全性問題に関して欧州全体で一貫性のあるメッセージを実現するというEMAの現在の役割を強化していく。

EMAは、2012年1月30日開催のワークショップにおける欧州の製薬業界との協議を受け、EUで承認・登録されたすべてのヒト用医薬品に関する情報の電子提出[第57条(Article 57)の要求事項]について、2012年2月に新たな実施方法を公表する予定である。

またEMAは2月に、GVP(good pharmacovigilance practice)<sup>B</sup>の構成に関するコンセプト・ペーパー、およびGVPモジュールの第一弾を公表し、公開協議を実施する予定である。

---

---

## 参考情報

※本記事と同日付でEMAから、新たな法令下での2012年のファーマコビジランス実施計画が公表されている。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/02/WC500121837.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/02/WC500121837.pdf)

※EC(欧州委員会)による関連ページ:

[http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/developments/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/developments/index_en.htm)

※2010年に採択された新たなファーマコビジランス法[規則(EU) No 1235/2010, 指令2010/84/EU]のページ:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad&jenabled=true)

---

<sup>B</sup> 欧州での医薬品安全性監視の基準

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子 青木 良子