

医薬品安全性情報 Vol.10 No.09 (2012/04/26)

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)】

- Citalopram hydrobromide[‘Celexa’]：高用量使用に伴う心調律異常のリスクに関する推奨の改訂2
- 2011年7～12月に終了した市販後医薬品安全性評価5
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2012年2月)8

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

- 公衆衛生研究の向上のために CPRD(臨床診療研究データリンク)を開始11

【カナダ Health Canada】

- Dabigatran etexilate[‘Pradax’]:腎機能評価に関する新たな推奨事項, および重度の心弁膜疾患または人工心臓弁の患者での用法に関する改訂13

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2012
 - Venlafaxine:妊娠高血圧腎症, 子癇, および妊娠関連疾患15

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.09(04/26) R01

【米FDA】

- **Citalopram hydrobromide** [‘Celexa’]: 高用量使用に伴う心調律異常のリスクに関する推奨の改訂

Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses

FDA Drug Safety Communication

通知日: 2012/03/28

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm>

この通知は、2011年8月24日付FDA Drug Safety Communication^Aに関する追加情報である。

FDAは、抗うつ薬citalopram hydrobromide [‘Celexa’] (ジェネリック製品も市販されている) の用量と警告に関する推奨の明確化を行っている。FDAは、2011年8月に発行したDrug Safety Communication (DSC) で、citalopramは心臓の電気的活動に有害な異常をもたらす可能性があるため40 mg/日を超える用量で使用すべきではないと通知した。

特定の症状を有する患者については、citalopramはQT延長のリスクがあることから、いかなる用量での使用も推奨していない。しかしながら、そのような患者の中にはcitalopramの使用を必要とする患者もいる。そのため、citalopramの添付文書が改訂され、そのような患者にcitalopramを使用する場合に守るべき特別な注意が記載された。また改訂された添付文書には、60歳を超える患者では低用量で使用すべきことも記載された。

心臓の電気的活動の変化、特に心電図のQT延長は、致死性となりうる心調律の異常(トルサード ド ポアント)を引き起こすことがある。特にQT延長のリスクがあるのは、心臓に基礎疾患のある患者、低カリウム血症や低マグネシウム血症になりやすい患者などである。

Citalopramの添付文書は2011年8月12日、および2012年3月27日に改訂され、新しい推奨用法・用量とともに、QT延長とトルサード ド ポアントの可能性に関する新たな警告が追加された(「医療従事者向け追加情報」を参照)。

2012年3月27日付で、citalopramの添付文書は以下を追加して改訂された。

- 特定の症状を有する患者では、QT延長のリスクがあることから、citalopramの使用はできれば避けるべきであるが、どうしてもcitalopramを使用しなければならない場合は、心電図および/または電解質のモニタリングを行うべきである。
- 先天性QT延長症候群の患者には特に、QTを延長するような医薬品を使用した場合、トルサード ド ポアント、心室性頻脈、突然死のリスクがある。それにもかかわらず、先天性QT延長症候

^A FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm>

※医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.19(2011/09/15) 参照

群の患者に対する添付文書の推奨は、「禁忌」から「推奨しない」に変更された。これは、先天性QT延長症候群の患者の中には、低用量のcitalopramの使用でベネフィットが得られると考えられる患者や、他に有効な治療法のない患者がいるという認識にもとづいている。

- 60歳を超える患者には、20 mg/日が最大推奨用量である。
- QTcの測定値が継続して500 msを超えていることが明らかになった患者は、citalopramを中止すべきである。

…… Citalopram hydrobromide[‘Celexa’]について ……………

- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)クラスの抗うつ薬である。
- 脳内のセロトニン量を増やすことによって作用すると考えられている。
- 10 mg錠, 20 mg錠, 40 mg錠がある。内用液(10 mg/5 mL)もある。
- 2011年に米国の院外薬局でcitalopramの処方約3,150万件が調剤された¹⁾。
- 2011年に米国の院外薬局で約720万人の患者がcitalopramの調剤を受け取った²⁾。
- 2011年に、米国の開業医による診療では、citalopram使用の約89.5%は用量が40 mg/日以下であり、40 mg/日を超えた用量での使用は6%であった³⁾。

◇医療従事者向け追加情報(2011年8月24日付情報から更新)

- Citalopramは用量依存的にQT延長を引き起こし、QT延長はトルサード ド ポアント、心室性頻脈、突然死をもたらすことがある。
- Citalopramを40 mg/日を超える用量で使用することは推奨しない。40 mg/日を超える用量での使用は、QT間隔に過度の影響を及ぼす一方、ベネフィットの増加はもたらさないためである。
- Citalopramの使用は、先天性QT延長症候群、徐脈、低カリウム血症、または低マグネシウム血症の患者、最近急性心筋梗塞を発症した患者、あるいは非代償性心不全の患者には推奨しない。Citalopramの使用は、QT間隔を延長するような他の医薬品を使用している患者にも推奨しない。
- 肝障害を有する患者、60歳を超える患者、CYP2C19のpoor metabolizer(低代謝能患者)、cimetidine[‘Tagamet’]を併用している患者、CYP2C19を阻害する他の医薬品を併用している患者には、20 mg/日が最大推奨用量である。これらの因子はcitalopramの血中濃度を上昇させ、QT延長とトルサード ド ポアントのリスクを高める。
- 以下のような特定の状況では、電解質および/または心電図のモニタリングを推奨する。
 - Citalopramの使用が推奨されていない患者で使用が必須と考えられる場合は、心電図モニタリングの回数の増加を検討すべきである。
 - 重大な電解質障害のリスクのある患者では、citalopramの使用前に血清カリウムと血清マグネシウムを測定し、定期的なモニタリングも行うべきである。低カリウム血症および/または低マグネシウム血症はQTc延長や不整脈のリスクを上昇させる可能性があるため、citalopramの使用前に治療し、その後も定期的モニタリングを行うべきである。

- QTc測定値が継続して500 msを超えることが明らかになった患者は、citalopramを中止すべきである。
- Citalopramの使用中に異常な心拍数や心調律の徴候・症状(浮動性めまい、動悸、失神など)が発現した場合は直ちに医療従事者に連絡するよう、患者に助言すること。患者に症状が発現した場合、処方者は心臓のモニタリングなど精密検査を開始すべきである。
- Citalopramに関連する有害事象は、FDAのMedWatchプログラムに報告すること^B。

◇データの要約

FDAは、citalopram[‘Celexa’]とそのジェネリック製品に関連したQT延長とトルサード ド ポアソンの市販後報告を受けている。FDAは、citalopramおよびその活性体であるS-体のescitalopram[‘Lexapro’]が成人のQT間隔に及ぼす影響を用量別に検討した詳細なQT試験(thorough QT studies)の結果を評価した。両試験とも無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験である。Citalopramの試験では、被験者119人が、citalopram 20 mg/日、citalopram 60 mg/日、moxifloxacin 400 mg/日、またはプラセボを投与された。Escitalopramの試験では、被験者113人が、escitalopram 10 mg/日、escitalopram 30 mg/日、moxifloxacin 400 mg/日、またはプラセボを投与された。

結果の概要を表1に示す。CitalopramはS-体とR-体のラセミ混合物である。EscitalopramはcitalopramのS-体である。Citalopramの抗うつ作用はS-体に限られるため、表1の各行には同等の効力を持つcitalopramとescitalopramの用量を並べて示している。Escitalopramの最大推奨用量は1日1回20 mgである。

表1: Citalopramとescitalopram—補正QT間隔(QTc)の用量依存的変化
(escitalopramを追加して2012年3月27日に改訂)

Citalopram		Escitalopram	
用量	QTcの変化 [90%信頼区間](ms)	用量	QTcの変化 [90%信頼区間](ms)
20 mg	8.5[6.2~10.8]	10 mg	4.5[2.5~6.4]
40 mg*	12.6[10.9~14.3]	20 mg*	6.6[5.3~7.9]
60 mg	18.5[16.0~21.0]	30 mg	10.7[8.7~12.7]
Moxifloxacin 400 mg	13.4[10.9~15.9]	Moxifloxacin 400 mg	9.0[7.3~10.8]

*Citalopram(およびescitalopram)の血中濃度とQT間隔との関係にもとづく推定値

この両薬の抗うつ作用はS-体に限られることが知られているが、ラセミ体のcitalopramとescitalopramとでQT間隔に及ぼす影響が異なっていることは、QTへの影響はS-体だけによるものではないことを意味していると推測される。

これらの試験は、citalopramが用量依存的にQT延長を引き起こすこと、その作用は60 mg/日では臨床的に重大であることを示している。さらに複数の臨床試験で、citalopram の用量60 mg/日で

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

の有効性は40 mg/日と比較して変わらないことが示されている。したがって、citalopramは40 mg/日を超える用量で使用すべきでない。Citalopramの添付文書に、QT延長とトルサード ド ポアートの可能性に関する重要な安全性情報が、改訂した推奨用量・用法とともに追加されている。Escitalopramではcitalopramのこのような結果が観察されなかったため、escitalopramについては現時点で改訂の計画はない。

文献

- 1) IMS, Vector One: National (VONA). Year 2011. Extracted February 2012.
- 2) IMS, Vector One: Total Patient Tracker (TPT). Year 2011. Extracted February 2012.
- 3) SDI, Physician Drug and Diagnosis Audit (PDDA). Year 2011. Extracted February 2012.

参考情報

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.01 (2012/01/06), 【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.03 (2011/02/03)

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

Vol.10 (2012) No.09 (04/26) R02

【米FDA】

- 2011年7～12月に終了した市販後医薬品安全性評価

Postmarketing Drug Safety Evaluations completed from July 2011 through December 2011

Surveillance

通知日: 2012/03/28

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm#Postmarketing_Summaries

◇このwebサイトの目的(抜粋)^A

ここでは、2007年9月27日以降にNDA(New Drug Applications:新薬承認申請)およびBLA(Biologic License Applications:生物製剤承認申請)の承認を受けた医薬品に関してFDAに寄せられた有害事象報告について、進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供する。

^A このwebサイトに関する詳細は、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。

◇市販後医薬品安全性評価

表:2011年7～12月に終了した市販後医薬品安全性評価(抜粋)^B

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
['Effient'] (Prasugrel) NDA 022307 July 10, 2009	経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を受ける急性冠動脈症候群患者での血栓性心血管系イベント(ステント血栓症など)の減少。	過敏反応(アレルギー反応)および頭蓋内出血の有害事象報告が特定された。	2011年9月に、過敏反応が添付文書の「警告および使用上の注意」、「患者カウンセリング情報」、「患者向け医薬品ガイド(Medication Guide)」の項に追加された。 FDAは、現行の添付文書(出血リスクについて「枠組み警告」、「警告および使用上の注意」、「副作用」、「患者カウンセリング情報」に記載あり)は適切であると判断した。
['Invega Sustenna'] (Paliperidone palmitate) NDA 022264 July 31, 2009	成人の統合失調症の治療。	器具(注射器)の使用に関連した投薬関連過誤の有害事象報告が特定された。	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。
['Livalo'] (Pitavastatin) NDA 022363 August 3, 2009	原発性高脂血症および混合型脂質異常症の患者での食事療法の補助治療。	間質性肺疾患、肝炎、黄疸の有害事象報告が特定された。	FDAは間質性肺疾患について何らかの規制措置が必要かを判断するため、評価を継続している。 FDAは、現行の添付文書(肝酵素異常について「警告および使用上の注意」に記載あり)が適切かを判断するため、肝イベントについての評価を継続している。
['Multaq'] (Dronedarone) NDA 022425 July 1, 2009	発作性または持続性の心房細動歴があり、洞調律を維持している患者での心房細動による入院リスクの低下。	心不全、肝不全、間質性肺炎、肺線維症、クレアチニン上昇の有害事象報告が特定された。	Drug Safety Communication 参照^{*1}。 2011年1月に、添付文書の「警告および使用上の注意」、「副作用」の項(肝不全の記載あり)が改訂され、肝不全に関する追加情報が記載された。 2011年6月に添付文書の「副作用」の項に間質性肺炎と肺線維症が追加された。 2011年8月に添付文書の「警告および使用上の注意」

^B 評価結果の概要の欄に「添付文書にないか予想外の重篤な有害事象は特定されなかった」または「新たな安全性の懸念は特定されなかった」とあり、現時点では規制措置を行う必要がないと判断された医薬品は省略した。
(訳注)

			<p>の項にクレアチニン上昇に関する記載が追加された。</p> <p>Drug Safety Communication 参照*2。</p> <p>2011年12月に、添付文書の「枠組み警告」、「警告および使用上の注意」の項(心不全の記載あり)が改訂され、重篤な心不全(死亡例を含む)に関する情報が追加された。</p>
<p>['Onglyza'] (Saxagliptin) NDA 022350 July 31, 2009</p>	<p>2型糖尿病の成人患者における血糖コントロール改善のための食事療法と運動療法の補助治療。</p>	<p>過敏反応(アレルギー反応)および膵炎の有害事象報告が特定された。</p>	<p>2011年11月に、過敏反応が添付文書の「禁忌」、「警告および使用上の注意」、「副作用」、「患者カウンセリング」の項に追加された。</p> <p>2011年11月に、膵炎が、添付文書の「警告および使用上の注意」、「患者カウンセリング」の項に追加された。</p>
<p>['Pennsaid'] (Diclofenac sodium) NDA 020947 November 4, 2009</p>	<p>変形性膝関節症の徴候・症状の治療。</p>	<p>投与ルートの誤りによる投薬関連過誤2件が報告された。</p>	<p>投薬関連過誤のレビューを行っている。その他の規制措置は現時点では必要ない。</p>
<p>['Relistor'] (Methylnaltrexone bromide) NDA 021964 April 24, 2008</p>	<p>緩和ケアを受けている進行疾患患者でのオピオイド誘発性便秘の治療。</p>	<p>薬剤離脱症候群の有害事象報告が特定された。</p>	<p>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。</p>
<p>['Saphris'] (Asenapine maleate) NDA 022117 August 13, 2009</p>	<p>統合失調症などの治療。</p>	<p>過敏反応(アレルギー反応)の有害事象報告が特定された。</p>	<p>Drug Safety Communication 参照*3。</p> <p>2011年8月に、過敏反応が、添付文書の「禁忌」、「警告および使用上の注意」、「副作用」、「患者カウンセリング」の項に追加された。</p>
<p>['Welchol'] (Colesevelam hydrochloride) NDA 022362 October 2, 2009</p>	<p>成人の原発性高脂血症患者でのLDL コレステロール値低下などのための食事療法と運動療法の補助治療。</p>	<p>['Welchol']経口懸濁液の使用に伴う嚥下障害の有害事象報告が特定された。</p>	<p>2012年1月に、添付文書の「副作用」の項に経口懸濁液と錠剤の使用に伴う嚥下障害が追加された(錠剤の使用に伴う嚥下障害は2011年7月に添付文書の「警告および使用上の注意」に追加)。</p>

*1: 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.09 No.04 (2011/02/17)

*2: 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.10 No.03 (2012/02/02)

*3: 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.09 No.20 (2011/09/29)

Vol.10(2012) No.09(04/26) R03

【 米 FDA 】

● FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2012年2月)

2012 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—February

FDA MedWatch

通知日:2012/03/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm294217.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

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Amturnide (amlodipine/aliskiren/hydrochlorothiazide) tablets	○		○	○	○	PCI
Benicar (olmesartan medoxomil) Tablets	○		○	○		
Cardiogen-82 (Rubidium Rb 82 Generator)	○		○	○		
Letairis (ambrisentan) Tablets	○	○	○	○	○	PPI/MG
Tekamlo (aliskiren/amlodipine) tablets *Fetal Toxicity	○		○	○		PCI
Tekturna (aliskiren) and Tekturna HCT (aliskiren/hydrochlorothiazide) Tablets *Fetal Toxicity	○		○	○	○	PPI/MG
Valturna (aliskiren/valsartan) tablets *Fetal Toxicity	○		○	○		PCI
Vaseretic (enalapril maleate/ hydrochlorothiazide) Tablets	○		○	○		
Vasotec (enalapril maleate) Tablets	○		○	○		
Angeliq (drospirenone and estradiol) tablets		○	○	○		
Crixivan (indinavir sulfate) Capsules		○	○	○		PPI/MG
Elestrin (estradiol gel)		○	○	○		

^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
Mevacor (lovastatin) Tablets		○	○	○	○	
Phendimetrazine tartrate SR 105 mg capsules		○		○	○	
Premarin (conjugated estrogens) Vaginal Cream		○	○	○	○	PPI/MG
Prempro (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate tablets) and Premphase (conjugated estrogens plus medroxyprogesterone acetate) tablets		○	○	○	○	PPI/MG
Simcor (niacin ER/simvastatin) Tablets		○	○	○	○	PPI/MG
Viracept (nelfinavir mesylate) Oral Powder		○	○	○		PPI/MG
Vytorin (ezetimibe/simvastatin) Tablets		○	○	○		
Zocor (simvastatin) Tablets		○	○	○		
Abilify (aripiprazole) Tablets, Orally Disintegrating Tablets, Oral Solution, and Injection			○	○		
Aptivus (tipranavir) Capsules and Oral Solution			○	○		PPI/MG
Avalide (irbesartan/hydrochlorothiazide) tablets			○	○	○	
Beyaz (drospirenone/ethinyl estradiol/levomefolate calcium tablets and levomefolate calcium) tablets <i>*VTE risk</i>			○	○		
Crestor (rosuvastatin calcium) Tablets			○	○	○	PPI/MG
Diovan HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets			○	○	○	
EES (erythromycin ethylsuccinate) Granules for oral suspension, Eryc (erythromycin delayed-release) capsules, Ery-Ped liquid and PCE (erythromycin particles in tablets) 333 mg and 500 mg film coated tablets			○			
Exforge HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) tablets			○	○	○	PPI
Famvir (famciclovir) Tablets			○	○	○	
Hepsera (adefovir dipivoxil) tablets			○	○		PPI/MG
Invirase (saquinavir mesylate) Capsules and Tablets			○	○		PPI/MG
Kaletra (lopinavir/ritonavir) Tablets and Oral Solution			○	○		PPI/MG
Lescol (fluvastatin sodium) Capsules, Lescol XL (fluvastatin sodium) Extended-Release Tablets			○	○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Lexiva (fosamprenavir calcium) tablets and oral suspension			○	○		PCI
Lipitor (atorvastatin calcium) Tablets			○	○	○	PPI/MG
Livalo (pitavastatin) tablets			○	○	○	
Lotensin HCT (benazepril HCl and hydrochlorothiazide) Tablets			○	○	○	PCI
Natazia (estradiol valerate and estradiol valerate/dienogest) tablets			○	○		
Norvir (ritonavir) oral solution and tablets			○	○		PCI
Orencia (abatacept) for injection			○	○		
Ozurdex (dexamethasone intravitreal) implant			○	○	○	
Patanase (olopatadine hydrochloride) Nasal Spray			○	○	○	PPI/MG
Pravachol (pravastatin sodium) Tablets			○	○	○	PPI/MG
Prezista (darunavir), Oral suspension			○	○		PPI/MG
Reyataz (atazanavir sulfate) Capsules			○	○		
Rituxan (rituximab) Intravenous Injection			○	○	○	MG
Safyral (drospirenone/ethinyl estradiol/levomefolate calcium tablets and levomefolate calcium) tablets *VTE risk			○	○		
Xalkori (crizotinib) Capsules			○	○		PPI/MG
Yasmin (drospirenone/ethinyl estradiol) tablets			○	○		PPI/MG
Zyvox (linezolid) Tablets, Oral Suspension			○		○	
Diovan (valsartan) Tablets				○	○	
Kaletra (lopinavir/ritonavir) Capsules				○		PPI/MG
Norvir (ritonavir) Capsules				○		PPI/MG
Samsca (tolvaptan) tablets				○		
Tykerb (lapatinib) Tablets				○		
Vaprisol (conivaptan) injection				○		
Vexol (rimexolone ophthalmic suspension) 1%				○		
Adderall XR (dextroamphetamine mixed salts of a single-entity amphetamine product) Capsules					○	
Arranon (nelarabine) injection					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Noroxin (norfloxacin) Tablets					○	
Precose (acarbose) Tablets					○	
Prograf (tacrolimus) capsules and injection					○	
Sodium Iodide I-131 Therapeutic Capsules and Therapeutic Solution					○	
Theophylline in 5% Dextrose in the Excel Plastic Container					○	
Januvia (sitagliptin) tablets (PPI/MG)						PPI/MG

参考情報

***Fetal Toxicity**

表中の aliskiren 含有降圧薬使用に伴う胎児毒性に関する枠組み警告を含む表示改訂。

***VTE risk**

表中の drospirenone 含有経口避妊薬使用に伴う静脈血栓塞栓症(VTE)のリスク上昇に関する表示改訂。

Vol.10(2012) No.09(04/26) R04

【 英 MHRA 】

- 公衆衛生研究の向上のためにCPRD(臨床診療研究データリンク)を開始

Clinical Practice Research Datalink launches to improve health research

Press release

通知日:2012/03/29

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON146890>

(抜粋)

2012年3月29日に、機密性の高い世界レベルの電子公衆衛生リサーチサービスである CPRD (Clinical Practice Research Datalink: 臨床診療研究データリンク)が開始された。CPRD は、公衆衛生の向上、新たな治療法の速やかな開発、英国の生命科学分野や経済への投資の呼び込みに役立つであろう。

CPRD は政府の Plan for Growth(成長戦略)の重要な一部分であり、公衆衛生の研究者は、癌や糖尿病など様々な疾患をもつ患者に関する NHS(National Health Service:国民医療サービス)の匿名化データにアクセスすることが容易になる。すべての患者データは匿名化されており、個人

情報保護が厳格に行われている。患者は、希望があれば担当医に申し出てデータの提供を取り止めることができる。

新たに開始されたこの機密性の高い電子公衆衛生リサーチサービスは、MHRAのGPRD (General Practice Research Database: 一般診療研究データベース)と、Department of Health (保健省)のNIHR^A Research Capability Programme (研究能力プログラム)を一体化させたものである。Department of Healthは後者のプログラムを過去4年間試験運用していた。CPRDは今後、MHRAの下で管理される。

この共同の取り組みは世界レベルの公衆衛生リサーチサービス提供の最前線となり、生命科学分野の研究者は、レコードリンケージされた大規模な匿名化データセットをかつてないスケールで活用できるようになるであろう。CPRDは、臨床試験を実施する強力な新手法も提供する。

CPRDは、下記のような領域で現在すでに実施されている研究者支援サービスを土台として構築される。

- データサービス—研究者 (NHS, 社会医療など) のデータへのアクセス。調査活動を促進し、公衆衛生計画を支援するためのデータのマッチングとリンケージのサービス、データのバリデーション、リアルタイムデータへのアクセス。
- 介入的なりサーチサービス—研究計画実施の可能性 (その領域において研究実施に十分な研究対象者がいるか?)。施設と患者の募集。包括的な電子データサービス。臨床試験のリンケージのサービス、臨床試験の包括的な情報サービス。生体サンプルの収集とリンケージ。患者からの報告によるアウトカムの収集とリンケージ。
- リサーチサービス—研究方法や研究管理、研究計画実施の可能性に関するアドバイス。患者や医療従事者への情報提供などの相談サービス。顧客に代わり調査研究を実施するサービス。

関連情報

- CPRD (Clinical Practice Research Datalink) の詳細は次の URL を参照。

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON146890>

- Plan for Growth の詳細は次の URL を参照。

<http://www.bis.gov.uk/policies/growth/the-plan-for-growth>

^A National Institute for Health Research: 国立衛生研究所

Vol.10(2012) No.09(04/26) R05

【カナダHealth Canada】

- Dabigatran etexilate[‘Pradax’]:腎機能評価に関する新たな推奨事項, および重度の心弁膜疾患または人工心臓弁の患者での用法に関する改訂

Updated new recommendations for Pradax (dabigatran etexilate) regarding renal function assessment, and use in patients with severe valvular disease or prosthetic heart valves.

For Health Professionals

通知日:2012/03/16

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

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/pradax_hpc-cps-eng.pdf

(Web掲載日:2012/03/21)

◆Boehringer Ingelheim (Canada)社からの医療従事者向け情報

Boehringer Ingelheim (Canada)社は、Health Canadaと協議の上、dabigatran etexilate[‘Pradax’]の製品モノグラフに新たに追加した重要な推奨事項について情報を提供する。

[‘Pradax’]は経口抗凝固薬であり、抗凝固療法が適切な心房細動患者での脳卒中や全身性塞栓症の予防、および人工股関節置換術または人工膝関節置換術を受けた患者での静脈血栓塞栓症予防を適応として、カナダで承認されている^A。

[‘Pradax’]の新たな推奨事項は以下の通りである。

- 腎機能障害は[‘Pradax’]に伴う出血のリスク因子であることから、
 - ・治療開始前に、すべての患者の腎機能进行评估し、重度の腎機能障害患者を除外すべきである。
 - ・治療中、腎機能低下が疑われる臨床的状況では、定期的に腎機能进行评估すべきである。
 - ・高齢患者(>75歳)や中等度の腎機能障害を有する患者では、腎機能を最低年1回は評価すべきである。
- 血行動態に重大な影響のあるリウマチ性心弁膜疾患、特に僧帽弁狭窄症の患者や、人工弁の患者への[‘Pradax’]の使用は推奨しない。

◇出血のリスクと腎機能評価

市販後報告にみられる重篤な出血症例と、高齢患者、出血リスクの高い患者、腎機能障害患者での[‘Pradax’]の使用に関する報告にもとづき、製品モノグラフ(PM)が改訂された。改訂版には、[‘Pradax’]による治療を検討中の患者や、すでに[‘Pradax’]で治療中の患者に腎機能評価を行うこととする新たな推奨が盛り込まれている。推奨は以下の通りである。

^A [‘Pradax’]の製品モノグラフ(2012年1月27日)<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

- [‘Pradax’]による治療を開始する前に、すべての患者についてクレアチニン・クリアランス (CrCl)を測定して腎機能を評価し、重度の腎機能障害患者 (CrCl<30 mL/分)を除外すべきである。
- [‘Pradax’]での治療中に、血液量減少、脱水、あるいは特定の薬剤との併用のため、腎機能の急速な低下または悪化が懸念される臨床的状況では、腎機能評価を行うべきである。これらの臨床的状況は、dabigatranの曝露量を増加させる可能性がある。
- 高齢患者 (>75歳)や中等度の腎機能障害 (CrCl 30~50 mL/分)を有する患者では、最低年1回はクレアチニン・クリアランスの測定により腎機能を定期的に評価すべきである。

医療従事者に対し、以下について注意を喚起する。

- [‘Pradax’]は、重度の腎機能障害 (CrCl<30 mL/分)の患者には禁忌である。
- 出血リスクの高い患者には[‘Pradax’]を処方すべきではない。
- 患者に出血や貧血の徴候がないか、臨床的にモニターすべきである。
- 重度の出血が起こった場合は[‘Pradax’]による治療を中止し、出血源を調べること。

◇弁膜症患者

血行動態に重大な影響のあるリウマチ性心臓弁膜症、特に僧帽弁狭窄症の患者や、人工弁患者での[‘Pradax’]の安全性と有効性については、研究が行われていない。人工弁患者(心房細動の有無を問わず)に対して[‘Pradax’]が適切な抗凝固作用を示すことを裏付けるデータはない。したがって、血行動態に重大な影響のあるリウマチ性心臓弁膜症患者や人工弁患者への[‘Pradax’]の使用は推奨されていない。

参考情報

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.10 No.02 (2012/01/19), 【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

Vol.10 (2012) No.09 (04/26) R06

【WHO】

• Venlafaxine: 妊娠高血圧腎症, 子癇, および妊娠関連疾患

Venlafaxine, pre-eclampsia, eclampsia and related disorders of pregnancy

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2012

通知日: 2012/03/01

http://www.who.int/medicines/publications/Newsletter_1_2012.pdf

(抜粋)

◇はじめに

Venlafaxine は、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害する抗うつ薬 (SNRI) である。Venlafaxine の適応は、大うつ病, 全般性不安障害, 社会不安障害, パニック障害の治療である。

妊娠高血圧腎症は、妊娠 20 週以降での高血圧 (血圧 > 140/90 mmHg) かつ蛋白尿 (> 300 mg/24 時間) の新規発症と定義される。妊娠高血圧腎症の病態生理は十分解明されていないが、血管内皮や糸球体の機能が損なわれた結果、浮腫や高血圧, 蛋白尿をきたすと考えられる。妊娠高血圧腎症は、脳循環の自己調節機能異常と関連があり、血圧がほぼ正常値でも脳卒中のリスクが上昇する。重度の妊娠高血圧腎症では、高血圧と蛋白尿の初発に伴い臓器障害が生じる¹⁾。子癇とは、妊娠高血圧や妊娠高血圧腎症の女性にみられる大発作痙攣を指す²⁾。HELLP症候群^Aは、重度の妊娠高血圧腎症の特殊な亜群であり、重症化と死亡の主原因である。

妊婦の約 5~7% が妊娠高血圧腎症を発症する。発症のリスク因子としては、未経産, 糖尿病, 腎疾患または慢性高血圧症の既往, 妊娠高血圧腎症の既往, 妊婦が高齢か若齢であること (> 35 歳または < 15 歳), 肥満, 抗リン脂質抗体症候群, 多胎妊娠などがある¹⁾。

◇VigiBase の報告

WHO国際ICSR (Individual Case Safety Report: 個別症例安全性報告) データベースである VigiBase 上で最近、venlafaxine と子癇の組み合わせに関する報告率が統計的に高く^B, venlafaxine と妊娠高血圧腎症の組み合わせの報告率も高い^Bため、子癇および妊娠高血圧腎症の報告を臨床的に評価し、venlafaxine との因果関係のエビデンスの有無を確認した。妊娠患者での venlafaxine に関連した妊娠高血圧およびHELLP症候群の報告も検討した。

表 1 に、VigiBase 上で特定された妊娠関連の高血圧性障害の報告 31 件の詳細を示す。

^A Hemolysis (溶血), Elevated Liver enzyme (肝酵素上昇), Low Platelet (血小板減少) をきたす症候群。

^B 詳しくは原文 p.22 の表を参照

表 1: Venlafaxine の使用に伴う子癩, 妊娠高血圧腎症および関連する障害について Vigibase 上で特定された報告の詳細

	年齢	Venlafaxine が単独の被疑薬と報告された患者	用量 (mg)	医薬品使用期間	その他の被疑薬	その他の関連する ADR 報告 (MedDRA の PT)	転帰
子癩 (4 人)	34, 36 歳 (2 人)	3 人	37.5~150 mg 妊娠中は用量減量 (2 人)	5 年 (1 人)	Methyldopa (1 人)	分娩前出血 (1 人) 帝王切開 (2 人)	回復 (4 人)
妊娠高血圧腎症 (20 人)	20~38 歳, 平均 31 歳 (17 人)	18 人	18.75~300 mg, 平均 170 mg (16 人) 妊娠中は用量減量 (うち 2 人)	>1 年 (8 人) 7~10 カ月 (3 人) 妊娠中 19 日間 (1 人)	Bupropion (1 人) Lamotrigine (1 人)	帝王切開 (4 人) 早産児 (4 人, うち低体重児 1 人) 早産 (双生児) (1 人) 胎盤早期剥離 (1 人) 子宮破裂 (1 人) 肝不全 (1 人) 妊娠高血圧 (1 人) 頭痛 (1 人) 薬効欠如 (1 人) 不安 (1 人) 新生児痙攣 (1 人)	回復 (11 人) 記載なし または 不明 (9 人)
妊娠高血圧 (5 人) (他に妊娠高血圧腎症に分類した 1 人, 肝不全も併発)	28~37 歳, 平均 32 歳 (3 人)	3 人	9.375~300 mg, 平均 144.5 mg (5 人) 妊娠中は用量減量 (うち 2 人)	7 カ月 (1 人), 15 カ月 (1 人)	Topiramate +quetiapine +citalopram (1 人) Ethanol (1 人)	羊水過少 (1 人) 誘発分娩 (1 人) 薬剤離脱症候群 (2 人) 肺水腫 (1 人) 帝王切開 (2 人) 早産 (1 人) 子宮筋緊張低下 (1 人) 末梢性浮腫 (下肢) (1 人) 前期破水 (1 人)	回復 (1 人) 記載なし または 不明 (4 人)
HELLP 症候群 (2 人)	25, 28 歳 (2 人)	2 人	75~150 mg (2 人) 妊娠中は用量減量 (1 人)	4~5 年 (1 人)	なし	耐糖能障害 (1 人) 早産 (1 人) 頸管無力症 (1 人) 帝王切開 (2 人)	回復 (1 人) 不明 (1 人)

文献

- 1) Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition, 2008, McGraw-Hill.
- 2) Up to Date. Clinical features, diagnosis and long term prognosis of preeclampsia. URL: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-long-term-prognosis-of-preeclampsia?source=search_result&selectedTitle=1%7E150. Accessed 4 August 2011.

薬剤情報

© Venlafaxine [ベンラファキシン塩酸塩, Venlafaxine Hydrochloride (USAN, JAN), SNRI]

国内: Phase II/III (2012/02/15 現在) 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