

医薬品安全性情報 Vol.10 No.26 (2012/12/20)

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)】

- Kefauver-Harris (キーフォーバー・ハリス)修正法から 50 年2
- 2012 年 1～6 月に終了した市販後医薬品安全性評価.....4
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2012 年 10 月)7

【EU ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)】

- 欧州で多剤耐性菌が増加10

【カナダ Health Canada】

- Denosumab[‘Prolia’]:非定型的な大腿骨折のリスクとの関連.....13

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2012
 - Ethinylestradiol/drospirenone 合剤: 脊髄梗塞のシグナル.....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.26 (12/20) R01

【 米FDA 】

●Kefauver-Harris(キーフォーバー・ハリス)修正法から 50 年

50 Years: The Kefauver-Harris Amendments

FDA News

通知日:2012/11/20

<http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm320924.htm>

◇50年前に1人のFDA審査官がいかにして生命を守り、法制化の火付け役となったか

2012年にFDAは、処方箋薬の有効性と安全性を確保してきたKefauver-Harris修正法の成立後50周年を迎える。しかしこの法案は、1人の新人FDA医務官と2人の議員の気骨と粘り強い努力がなければ提出されなかったかもしれない。

Frances O. Kelsey博士がFDAで最初に割り当てられた仕事の1つは、thalidomideという一般名の方がよく知られている鎮静薬[‘Kevadon’]の申請書の審査であった。Thalidomideはすでにカナダや欧州・アフリカ20カ国で承認されており、妊娠中のつわりに広く処方されていた。

しかし、Kelsey博士は製薬企業が提出したデータに満足しなかった。Kelsey博士は、自らの審査にもとづき、データは不完全で、同薬は安全であるとの企業の主張を裏付けていないという見解を譲らず、米国内でのthalidomideの販売承認を認めなかった。

◇圧力に屈せず

製薬企業は圧力を強めてきたが、Kelsey博士の見解とFDAの後ろ盾は揺るがなかった。Kelsey博士の取った立場が正しかったことが悲劇的な形で証明された。1961年には、thalidomideと重篤な先天性欠損との関連が報告から浮かび上がってきた。手足が短いか欠損している小児や、アザラシ肢症の小児が、欧州で何千人も出生した。

米国でthalidomide禍を回避する上でKelsey博士とFDAが果たした役割についてワシントン・ポスト紙が報道したことがきっかけとなり、米国の議員達が動いた。

◇2人の議員の粘り強い努力

その2年前、テネシー州選出のEstes Kefauver上院議員は、医薬品承認分野で連邦政府による明確な規制がないことを批判していた。Kefauver議員は医薬品関係法規の改正を求めたが、耳を傾けようとする人は、特に議会内には少なかった。

Thalidomideの悲劇が契機となって医薬品規制を求める声が高まり、医薬品の規制強化を提案していたKefauver議員の法案が日の目を見ることになった。

Oren Harris下院議員は、Committee on Interstate and Foreign Commerce(州際通商委員会)の委員長を務めていた。下院議員としての最後の任期中に、Drug Abuse Control Act(薬物乱用規制法)の法案を発起人として提出しようとした。同法は、特定の「覚醒剤、鎮静剤、幻覚剤」の販売・流

通前には許可を必要とするよう求めるものであった。Harris 下院議員が中心となり、下院から Kefauver-Harris Amendment (Kefauver-Harris 修正法) の法案が提出された。

Kefauver-Harris Amendment to the 1938 Food, Drug and Cosmetic Act (1938年食品医薬品化粧品法・Kefauver-Harris 修正法) は、FDA の規制上の権限に大変革をもたらした。Kefauver-Harris 修正法によって FDA は、米国内での販売承認を得る前に製品の安全性と有効性の証明を製薬企業に求めるという重い役割を与えられた。

Kefauver-Harris 修正法の制定前は、FDA が異議を唱えない限り、医薬品は FDA に申請してから 60 日後に販売することができた。製薬企業は、新薬を医師へ送り、担当患者で「試してみる」よう依頼する、ということを行っていた。

Kefauver 議員は同修正法を、消費者保護における自らの「最高の業績」と自認していた。その理由は簡単である。法案の成立後、以下のことが実現した。

- ・ 製薬企業は、申請する新薬の安全性と有効性を示すエビデンスを、資格を有する専門家が行う妥当かつ十分コントロールされた臨床試験により実証して、提出しなければならない。
- ・ FDA には新薬申請の評価期間として 180 日間が与えられ、申請が自動的に有効となることはない。
- ・ 新薬の上市には、FDA による肯定的判断が必要である。
- ・ 製薬企業は、医薬品に関連した有害事象の記録を管理し、有害事象を迅速に FDA へ報告しなければならない。

Kefauver-Harris 修正法は、現代の医薬品承認システムの基礎を築いた。最終的に、FDA は医薬品の評価決定をエビデンスベースで行うモデルを確立し、これが世界標準となっている。この取り組みには何千もの人々が関わったが、専門家の熱意がいかに社会を動かすことができるかを、1 人の新人職員と 2 人のベテラン議員が身をもって示した。

[執筆者: Pat Clarke, Division of Communications, CDER^A]

参考情報

※本記事が記載されたウェブページでは、Kefauver-Harris 修正法 50 周年に当たり FDA が作成した動画やインタビュー音声などを視聴できる。

※Thalidomide には催奇形性があることから多くの国で販売停止や回収などが行われたが、その後免疫抑制作用があり多発性骨髄腫などの癌にも有効であることが示されたことから、近年、多発性骨髄腫治療薬として、厳格な安全対策(医師、薬剤師、患者の登録、妊娠回避プログラムなどを含む)の実施を条件として国内外で承認されている。

薬剤情報

◎Thalidomide [サリドマイド, 多発性骨髄腫治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^A Center for Drug Evaluation and Research (医薬品評価研究センター)

Vol.10 (2012) No.26 (12/20) R02

【米FDA】

●2012年1～6月に終了した市販後医薬品安全性評価

Postmarketing Drug Safety Evaluations completed from January 2012 through June 2012

Surveillance

通知日:2012/11/20

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(Biologics 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。

◇2012年1～6月に終了した市販後医薬品安全性評価

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

| 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 |
|--|---|--|---|
| ['Exalgo'] (Hydromorphone HCl) NDA 021217 March 1, 2010 | 中等度～重度疼痛の管理。 | セロトニン症候群, アナフィラキシーショック, その他のアレルギー反応や過敏反応, 投薬関連過誤の有害事象報告が特定された。 | 2012年8月, 添付文書の「副作用」の項に蕁麻疹に関する追加情報が記載された。 FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため, セロトニン症候群, アナフィラキシーショック, その他のアレルギー反応や過敏反応, 投薬関連過誤の評価を継続している。 |
| ['OxyContin'] (Oxycodone HCl) NDA 022272 April 5, 2010 | オピオイド鎮痛薬を24時間継続して長期に必要とする患者での中等度～重度疼痛の管理。 | 息詰まり, 腸閉塞, 便中の薬剤残留, 胃腸出血, 有効性欠如(または減弱)の有害事象報告が特定された。 | 2010年11月, 添付文書の「用法・用量」の項に本剤が確実に嚥下されるよう追加情報が記載された。 2011年10月, 「警告および使用上の注意」の項に, 嚥下困難と胃腸への作用に関する追加情報が記載された。 FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため, 息詰まり, 腸閉塞, 便中の薬剤残留, 胃腸出血, 有効性欠如(または減弱)の評価を継続している。 |

^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。

| | | | |
|---|--|--|---|
| <p>['Prolia'] (Denosumab) BLA 125320 June 1, 2010</p> | <p>骨折リスクの高い閉経後女性での骨粗鬆症の治療。 非転移性前立腺癌でアンドロゲン遮断療法を受けており、骨折リスクの高い男性での骨量増加。 乳癌でアロマターゼ阻害薬による補助療法を受けており、骨折リスクの高い女性での骨量増加。</p> | <p>骨代謝回転の抑制、重度の低カルシウム血症、副甲状腺ホルモン濃度上昇、インフルエンザ様疾患、投薬関連過誤の有害事象報告が特定された。 生殖/発生毒性が動物試験で特定されている。</p> | <p>2012年5月、添付文書の「特定の集団:禁忌と使用」の項に本剤を妊婦に使用した場合の胎児への害に関する情報が記載されるとともに、薬剤胎児危険度分類(pregnancy category)がXに変更された^B。 2012年5月、「副作用」の項に重度の低カルシウム血症に関する追加情報が記載された。 FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため、骨代謝回転の抑制、副甲状腺ホルモン濃度上昇、インフルエンザ様疾患、投薬関連過誤の評価を継続している。</p> |
| <p>['Victoza'] [Liraglutide (rDNA由来)注射剤] NDA 022341 January 25, 2010</p> | <p>2型糖尿病の成人での血糖コントロール改善のため、食事療法、運動療法と併用。</p> | <p>アナフィラキシーなどの過敏反応および壊死性膵炎の有害事象報告が特定された。 本剤を中断した後、治療用量で(漸増せずに)使用再開した場合に毒性リスクが上昇することが、動物試験結果から示唆されている。 ペン型注入器の不適切な保管、誤った注射法、器具の誤作動に関する報告が特定された。</p> | <p>2012年4月、添付文書の「警告および使用上の注意」と「禁忌」の項にアナフィラキシーなどの重篤な過敏反応に関する追加情報が記載された。 2012年4月、「効能・効果」の項に膵炎に関する追加情報が記載された。 FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため、膵炎の評価を継続している。 2012年4月、「用法・用量」の項に、本剤を注射し忘れた後の再開方法に関する追加情報が記載された。 FDAは、ペン型注入器の不適切な保管、誤った注射法、器具の誤作動に関し、患者向け使用説明書の評価を継続している。</p> |
| <p>['Voluven'] (6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in 0.9% Sodium Chloride 輸液) NDA BN070012 December 27, 2007</p> | <p>成人および小児での血液量減少症の治療と予防を適応とする代用血漿。</p> | <p>重度敗血症の成人患者を対象とする市販後臨床試験で、本剤での治療を受けた患者では生理食塩水での治療を受けた患者よりも、腎代替療法が必要となった例が多かった(ただし統計的有意性はなし)。</p> | <p>本剤添付文書^Cの「臨床研究」の項に、市販後臨床試験結果(腎障害および腎代替療法の必要などの情報)が記載された。 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。</p> |

^B 妊娠中の服薬によるリスク分類。

カテゴリーX:動物またはヒトでの研究で胎児異常が実証されているか、または臨床試験や市販後での有害反応報告にもとづき胎児へのリスクの明確なエビデンスが示されており、かつ、妊婦への当該医薬品の使用に伴うリスクがベネフィットを明らかに上回っている(より安全な医薬品または他の治療法を適用できる場合がある)。

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM272377.pdf>

^C 次のURLを参照。

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDA/s/ucm082785.htm>

◇重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

| 製品の販売名(有効成分) | 主たる適応 |
|---|--|
| ['Asclera'] (Polidocanol) | 下肢の静脈瘤を硬化させるため使用。 |
| ['Atelvia'] (Risedronate sodium) | 閉経後女性での骨粗鬆症の治療。 |
| ['Butrans'] (Buprenorphine transdermal system) | オピオイド鎮痛薬を24時間継続して長期に必要なとする患者の慢性疼痛の管理。 |
| ['Cambia'] (Diclofenac potassium) | 18歳以上の成人での片頭痛発作の急性治療。 |
| ['Cefepime'] 注射液, USP および ['Dextrose'] 注射液 USP in Duplex Container (静注用) (Cefepime hydrochloride) | 本剤に感受性の特定の菌株による感染症の治療。 |
| ['Cetraxal'] (Ciprofloxacin 点耳液) 0.2% | 本剤に感受性の <i>Pseudomonas aeruginosa</i> などによる急性外耳炎の治療。 |
| ['Differin'] (Adapalene) | 12歳以上の患者での尋常性ざ瘡の局所治療。 |
| ['Jalyn'] (Dutasteride と tamsulosin HCl) | 前立腺腫大がみられる男性での良性前立腺肥大症の治療。 |
| ['Lastacast'] (Alcaftadine 点眼液) | アレルギー性結膜炎に伴うそう痒の予防。 |
| ['Natazia'] (Estradiol valerate, および estradiol valerate/dienogest) | 避妊用など。 |
| ['Norvir'] (Ritonavir) | HIV の治療(他の抗レトロウイルス薬と併用)。 |
| ['Nucynta'] (Tapentadol HCl) | 18歳以上の患者での中等度～重度の急性疼痛の緩和。 |
| ['Oleptro'] (Trazodone HCl) | 成人での大うつ病の治療。 |
| ['Orabloc'] (Articaine) | 歯科処置での麻酔用。 |
| ['Oravig'] (Miconazole) | 成人での中咽頭カンジダ症の局所治療。 |
| ['Pancreaze'] (Pancrelipase (amylase, lipase, protease)) | 嚢胞性線維症または他の疾患による膵外分泌不全の治療。 |
| ['Prilosec'] (Omeprazole magnesium) | 成人での十二指腸潰瘍, 胃潰瘍, 胃酸分泌過剰の治療など。 |
| ['Sprix'] (Ketorolac tromethamine) 点鼻スプレー | 中等度～やや重度の疼痛に対する短期間(最長5日間)の管理。 |
| ['Staxyn'] (Vardenafil HCl) | 勃起不全の治療。 |
| ['Suprep'] (Sodium sulfate, potassium sulfate, magnesium sulfate) | 成人での結腸内視鏡検査のための洗浄用。 |
| ['TobraDex ST'] (tobramycin と dexamethasone) 懸濁性点眼液 0.3%/0.05% | 眼球部細菌感染(リスク)があり, 副腎皮質ステロイドが適応となるステロイド反応性の炎症性眼症状の治療。 |
| ['Tribenzor'] (Olmesartan medoxomil, amlodipine と hydrochlorothiazide) | 高血圧の治療。 高血圧の初期治療は適応としていない。 |
| ['Velutin'] (Clindamycin phosphate と tretinoin) | 12歳以上の患者での尋常性ざ瘡の治療。 |
| ['Vimovo'] (Esomeprazole magnesium/naproxen) | 変形性関節症, 関節リウマチ, 強直性脊椎炎の徴候・症状の緩和および NSAID 関連の胃潰瘍リスクのある患者での胃潰瘍リスク軽減。 |
| ['Xerese'] (acyclovir と hydrocortisone) クリーム 5%/1% | 成人と12歳以上の患者での再発性口唇ヘルペスの早期治療。 |
| ['Zyclara'] クリーム (Imiquimod) | 免疫が正常な成人患者での日光角化症の治療など。 |
| ['Zymaxid'] (gatifloxacin 点眼液) 0.5% | 細菌性結膜炎の治療。 |

◇新たな安全性の懸念が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

| 製品の販売名(有効成分) | 主たる適応 |
|--------------------------------|---------------------------|
| ['Hizentra'] 皮下用ヒト免疫グロブリン 20%液 | 成人と2歳以上の小児患者での原発性免疫不全の治療。 |

Vol.10(2012) No.26(12/20) R03

【 米 FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2012年10月)

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

FDA MedWatch

通知日:2012/11/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm326133.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 |
| Anafranil (clomipramine) capsules | | ○ | ○ | | | |
| Avalide (irbesartan/hydrochlorothiazide) tablets | | ○ | | ○ | | |
| Combigan (brimonidine tartrate/timolol maleate) 0.2%/0.5% ophthalmic solution | | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| Cymbalta (duloxetine hydrochloride) capsules | | ○ | ○ | ○ | | |
| Diovan (valsartan) and Diovan HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets | | ○ | | ○ | | |
| Edarbi (azilsartan medoxomil) Tablets | | ○ | | ○ | | |
| Edarbyclor (azilsartan medoxomil/chlorthalidone) Tablets | | ○ | | ○ | | |
| Letairis (ambrisentan) tablets | | ○ | | | ○ | MG |
| Lotrel (amlodipine besylate and benazepril hydrochloride) Tablets | | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| Micardis (telmisartan) and Micardis HCT (telmisartan/hydrochlorothiazide) tablets | | ○ | | ○ | | |

^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 |
| Pamelor (nortriptyline HCl) solution and capsules | | ○ | ○ | | | |
| Remeron and Remeron SolTab (mirtazapine) tablets and orally disintegrating tablets | | ○ | ○ | | | MG |
| Tofranil-PM (imipramine pamoate) capsules | | ○ | ○ | | | |
| Aciphex (rabeprazole sodium) Delayed-Release Tablets <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i> | | | ○ | ○ | | |
| Actemra (tocilizumab) injection for intravenous infusion | | | ○ | ○ | | |
| Advicor (niacin ER/lovastatin) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Alimta (pemetrexed for injection) lyophilized powder, for solution, for intravenous use | | | ○ | ○ | | |
| Altoprev (lovastatin) Extended-Release Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Caduet (amlodipine/atorvastatin) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | PCI |
| Cimzia (certolizumab pegol) lyophilized powder or solution for subcutaneous use | | | ○ | ○ | | |
| Clomid (clomiphene citrate) tablets | | | ○ | ○ | ○ | |
| Crestor (rosuvastatin calcium) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Fenofibrate (fenofibrate) tablets | | | ○ | ○ | ○ | |
| Gelnique (oxybutynin chloride) 10% gel | | | ○ | ○ | | |
| Juvisync (sitagliptin/simvastatin) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Lescol XL (fluvastatin sodium) Extended-Release Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Lipitor (atorvastatin calcium) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Livalo (pitavastatin) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Mevacor (lovastatin) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Nexium I.V. (esomeprazole sodium) for Injection <i>*Clopidogrel interaction</i> | | | ○ | ○ | | |
| Nexium (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules and Oral Suspension <i>*Clopidogrel interaction</i> | | | ○ | ○ | | |
| Oxytrol (oxybutynin) transdermal system | | | ○ | ○ | | |
| Pravachol (pravastatin sodium) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |

| 米国商品名(一般名) | 改訂された項目 | | | | | |
|--|---------|---|---|---|----|--------|
| | BW | C | W | P | AR | PPI/MG |
| Prilosec (omeprazole) Delayed-Release Capsules and Oral Suspension <i>*Clopidogrel interaction</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Protonix (pantoprazole sodium) For Delayed-Release Oral Suspension and Delayed-Release Tablets <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i> | | | ○ | ○ | | |
| Protonix I.V. (pantoprazole sodium) for injection, for intravenous use <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i> | | | ○ | ○ | | |
| Simcor (Niacin ER/Simvastatin) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Topamax (Topiramate) Tablets and Sprinkle capsules | | | ○ | ○ | | MG/PCI |
| Tracleer (Bosentan) Tablets | | | ○ | ○ | | |
| Twynsta (Telmisartan/Amlodipine) Tablets | | | ○ | ○ | | |
| Vimovo (naproxen/esomeprazole magnesium) Delayed Release Tablets <i>*Clopidogrel interaction</i> | | | ○ | ○ | | |
| Vytorin (ezetimibe/simvastatin) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Zocor (simvastatin) Tablets <i>*IMNM label change</i> | | | ○ | ○ | ○ | |
| Antivert (mecilazine hydrochloride) tablet | | | | ○ | | |
| Baraclude (entecavir) tablets and oral solution | | | | ○ | | |
| Savella (milnacipran HCl) tablets | | | | ○ | | |
| Sclerosol Intrapleural Aerosol (sterile talc) powder | | | | ○ | | |
| Yervoy (Ipilimumab) Injection | | | | ○ | | |
| Avastin (bevacizumab) solution for intravenous infusion | | | | | ○ | |
| Caprelsa (vandetanib) Tablets | | | | | ○ | |
| Janumet (sitagliptin/metformin hydrochloride) fixed-dose combination tablets | | | | | ○ | |
| Janumet XR (sitagliptin/metformin hydrochloride extended-release) fixed-dose combination Tablets | | | | | ○ | |
| Januvia (sitagliptin) tablets | | | | | ○ | |
| Pamidronate Disodium Injection | | | | | ○ | |
| Velcade (bortezomib) for Injection | | | | | ○ | |

| 米国商品名(一般名) | 改訂された項目 | | | | | |
|-------------------------------|---------|---|---|---|----|--------|
| | BW | C | W | P | AR | PPI/MG |
| Rituxan (rituximab) Injection | | | | | ○ | |
| Zortress (everolimus) tablets | | | | | ○ | |
| Ilaris (canakinumab) | | | | | | PPI |

参考情報

**Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)*

PPI 使用に伴う *Clostridium Difficile* 関連下痢症(CDAD) のリスク上昇に関する情報が追加された。
 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.10 No.05 (2012/03/01) 参照。

**IMNM label change*

スタチン系薬と関連して免疫性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy: IMNM) がまれに報告されていることが記載された。

**Clopidogrel interaction*

Esomeprazole/omeprazole と clopidogrel の併用を避けるよう記載された。

Vol.10 (2012) No.26 (12/20) R04

【 EU ECDC 】

● 欧州で多剤耐性菌が増加

Multidrug antibiotic resistance increasing in Europe

News

通知日: 2012/11/16

http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/Lists/News/ECDC_DispForm.aspx?List=32e43ee8-e230-4424-a783-85742124029a&ID=783

(抜粋)

欧州疾病予防管理センター (ECDC)^Aは、第5回欧州抗生物質啓発デー (European Antibiotic Awareness Day)^{*1}にあたり、EU全体での抗生物質耐性と使用状況に関する新たなデータを発表する。抗生物質耐性は依然として欧州および世界各地で重大な公衆衛生問題となっており、主に抗生物質の誤った使用法が拍車をかけている。ECDCのデータによれば、この4年間にわたり、

^A European Centre for Disease Prevention and Control

EU/EEA加盟国の3分の1以上で、肺炎桿菌と大腸菌のいずれにおいても多剤耐性^Bを示す菌の割合が大幅に増加する傾向にある。いくつかの加盟国では、血流感染症で検出された肺炎桿菌の25%～最大60%以上が多剤耐性を示している(図1)^{*2}。このような多剤耐性菌に感染した患者の治療選択肢は、最後の砦であるわずかな抗生物質に限定される。



抗生物質耐性は医療費の増加、入院の長期化、治療の不成功、時には死亡を引き起こすこともあり、依然として欧州の人々の健康にとって極めて重大な脅威となっている。ECDCとEC(欧州委員会)がブリュッセルで開いたプレス・イベントでのスピーチで、ECDCのセンター長であるMarc Sprenger氏は、「ECDCのデータによれば、過去数年間に欧州全体で抗生物質耐性が広がっており、肺炎桿菌や大腸菌など、グラム陰性菌に多剤耐性が増加している。すなわち、これらの細菌に感染した患者にとっては、最後の頼みの綱としてカルバペネム系薬などわずかな抗生物質が残っているだけである」と述べた。

さらに、ECDCのデータによれば、最後の頼みの綱となっている主要な抗生物質クラスのカルバペネム系薬は、2007～2010年に使用量がEU/EEA加盟国で大幅に増加している。血流感染症や肺炎などのグラム陰性菌感染症に多剤耐性が増えており、これらの感染症の治療にカルバペネム系薬がよく用いられているため、これは予想された結果である。しかし、EU加盟国の一部では、カルバペネム系薬に耐性の肺炎桿菌の割合がすでに高く(図2)^{*2}、さらに上昇しつつある。

Marc Sprenger氏はさらに、「逆に、良いニュースもある。数年前から、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)^Cは、EU加盟国の多くで減少または定常状態に達している。とはいえ、報告国の4分の1以上(主に南欧と東欧)で、メチシリンに耐性を持つ黄色ブドウ球菌の割合が依然として25%を超えていることから、警戒を緩めてはならない」と述べた。

参考情報

*1: 欧州抗生物質啓発デーは、抗生物質のより慎重な使用を促す欧州規模のイニシアチブで、ECDCが調整役を務めている。前回の第4回欧州抗生物質啓発デーについては下記サイトを参照。

<http://ecdc.europa.eu/en/press/Press%20Releases/1111-EAAD-2011.pdf>

・医薬品安全性情報【EU ECDC】Vol.9 No.26(2011/12/22) 参照。

*2: Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union (November 2012)

<http://www.ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/EARS-Net-summary-antibiotic-resistance.pdf>

より図を抜粋。

^B ECDCの報告では、肺炎桿菌と大腸菌に対する多剤耐性(combined resistance)を、第三世代のセファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、アミノグリコシド系薬への多剤耐性と定義している。(訳注)

^C methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

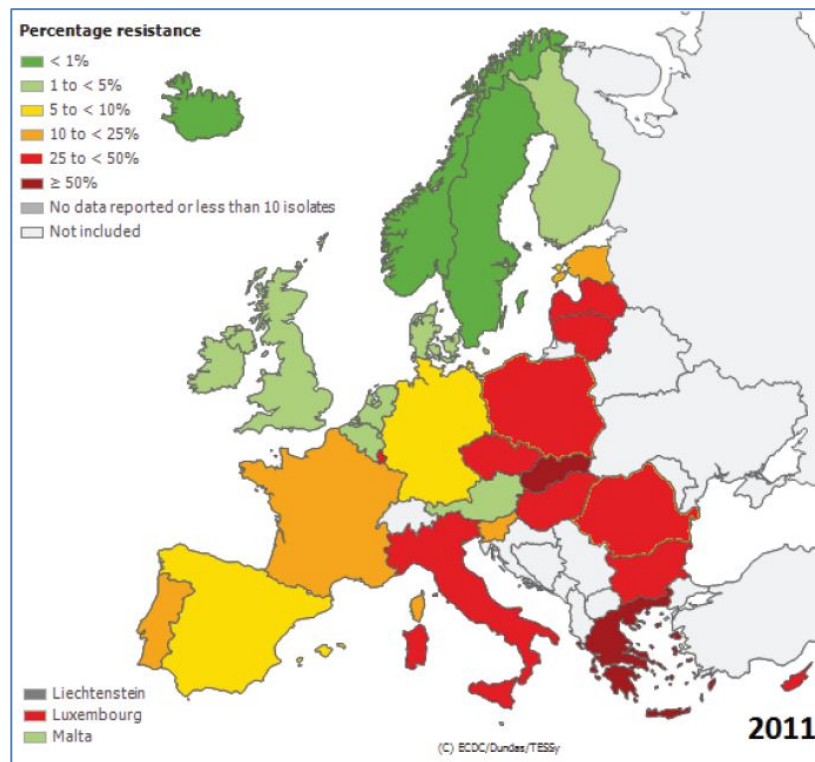


図1:EU各国で侵襲性感染から単離された肺炎桿菌:多剤耐性*菌の割合(2011年)

*多剤耐性:第三世代のセファロスポリン系薬,フルオロキノロン系薬,アミノグリコシド系薬への耐性

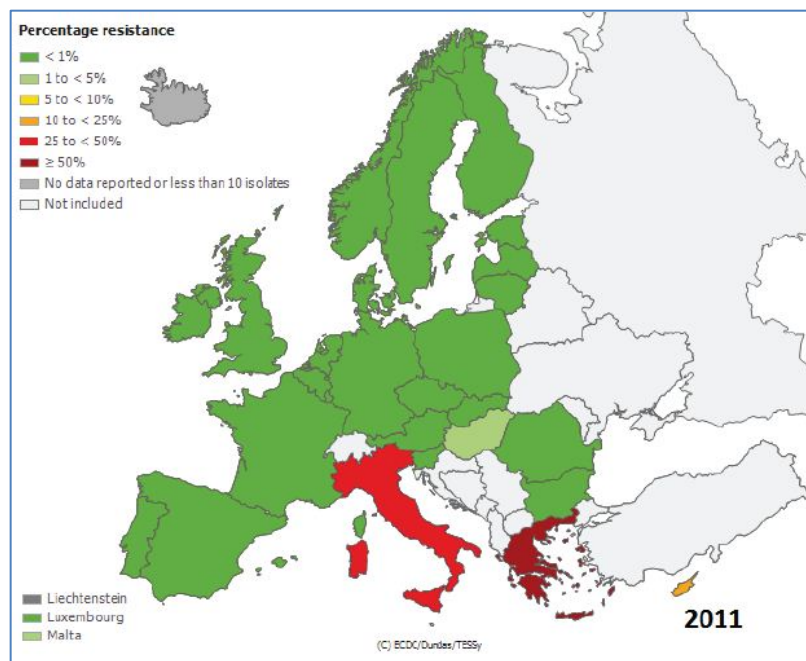


図2:EU各国で侵襲性感染から単離された肺炎桿菌:カルバペネム系薬耐性菌の割合(2011年)

※WHOは2012年11月16日付で、今回の啓発デー開催に際してメディア向け通知を発表し、欧州内のEU非加盟国での耐性菌の発生と拡大について調査、封じ込め、予防を実施することで、WHO/欧州がオランダのNational Institute for Public Health and the Environment (RIVM)、およびEuropean Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)と2012年10月30日に合意したこと、今年東欧と中央アジアが初めてこの啓発デーに参加したことを伝えている。

<http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/information-for-the-media/sections/latest-press-releases/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region>

◆関連する医薬品安全性情報

【EU ECDC】Vol.9 No.26 (2011/12/22), 【WHO】Vol.8 No.19 (2010/09/16)

Vol.10 (2012) No.26 (12/20) R05

【カナダ Health Canada】

◆Denosumab[‘Prolia’]:非定型的な大腿骨折のリスクとの関連

Association of Prolia (denosumab) with Risk of Atypical Femoral Fracture

For Health Professionals

通知日:2012/11/16

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

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/_2012/prolia_hpc-cps-eng.pdf

(Web掲載日:2012/11/21)

◆AMGEN Canada 社からの医療従事者向け情報

Amgen Canada 社は、Health Canada と協議の上、denosumab[‘Prolia’]での治療に伴う非定型的な大腿骨折のリスクに関し、医療従事者に新規の重要な安全性情報を提供する。

Denosumab[‘Prolia’]は、閉経後の骨粗鬆症女性で骨折リスクの高い患者(骨粗鬆症性骨折の既往や複数の骨折リスク因子を有する患者)の治療、または他の骨粗鬆症療法が奏効しなかったかそれらに忍容性のない患者の治療を適応とする。

非定型的な大腿骨折は、転子下もしくは近位骨幹部の骨折で、引き金となる外傷がほとんど、あるいはまったくなくても起こることがあり、両側性の場合もある^A。X線画像所見では、単純な横骨折や斜骨折で、近位大腿骨幹部の皮質が広範に肥厚して皮質が「くちばし状 (beaking)」となった像などがみとめられる¹⁾。カナダではこれまで、[‘Prolia’]に関連した非定型的な大腿骨折の症例は確認されていない。Amgen社は、[‘Prolia’]使用患者での非定型的な大腿骨折の可能性について、臨

^A ‘非定型的’に対して‘定型的’な大腿骨折とは、大腿骨頸部の骨折を指す。(訳注)

床試験や市販後調査で、積極的な評価を行ってきた。

- 閉経後骨粗鬆症での骨折に関する主要な (pivotal) 第III相試験 (FREEDOM試験^B) において、非盲検で行われた延長試験 (継続中) での [‘Prolia’] 治療群で、非定型的大腿骨折症例が確認された。
- 骨喪失に関する研究の被験者31,266人・年の [‘Prolia’] 使用データにもとづくと、非定型的大腿骨折事象の発生はきわめてまれであった (1万人あたり1例未満)。
- 医療従事者は患者に対し、 [‘Prolia’] による治療中に大腿部、股関節部、鼠蹊部に新たな疼痛や通常と異なる疼痛が起こった場合は報告するよう、助言すること。患者にこのような症状が発現した場合、大腿部の不完全骨折がないか評価し、対側の大腿骨も検査すること。

[‘Prolia’] の製品モノグラフの「警告および使用上の注意」の項を改訂し、非定型的大腿骨折に関するこの新たな情報を反映させた。

文 献

- 1) Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2267-2294.

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.24 (2010/11/25) ほか (ビスホスホネート系薬と非定型骨折の関連)

薬剤情報

◎Denosumab [{Denosumab (Genetical Recombination) } , デノスマブ (遺伝子組換え) (JAN) , 抗 RANKL (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand) ヒト IgG2 モノクローナル抗体製剤, 骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^B Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089791> (訳注)

Vol.10 (2012) No.26 (12/20) R06

【WHO】

●Ethinylestradiol/drospirenone 合剤: 脊髄梗塞のシグナル

Ethinylestradiol/Drospirenone and Spinal cord infarction

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2012

通知日: 2012/11/05

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter5_2012.pdf

◆WHOのシグナルについて

WHOの定義では、シグナルとは、ある有害事象とある医薬品との因果関係(これまで知られていないか十分記載されていないもの)の可能性について報告された情報のことである。有害事象の重篤度や情報の質にもよるが、通常、シグナルの生成には複数の報告が必要である。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説であり、性質上不明確であるばかりでなく予備的なものであることに留意することが重要である。

このNewsletterに記載されるシグナルは、WHO国際ICSR^A(個別症例安全性報告)^BデータベースであるVigiBaseに収録されたICSRにもとづいている。このデータベースには、WHO国際医薬品モニタリングプログラムに参加している各国のファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が700万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre (UMC)^Cが維持管理し、VigiBaseのデータは、UMCが通常行う現行のシグナル検出プロセスに従って定期的に解析されている。



◆Ethinylestradiol/drospirenone合剤に関する脊髄梗塞のシグナル

Ethinylestradiol/drospirenone合剤が脊髄梗塞を引き起こした疑いがあるという報告が、2012年5月時点で3件、WHO国際ICSRデータベースに収録されている。それらは米国、ドイツ、デンマークからの報告である。3件とも同薬が唯一の被疑薬としてあげられているが、剤型はさまざまである(ethinylestradiolのbetadexによる包接形成あり/なし)。報告には発症までの正確な時間が記載されていなかったが、1人は同薬を3年間、もう1人は7年間使用していた。血栓症を併せて報告していたものが1件、不全片麻痺、筋力低下、および麻痺を併せて報告していたものが1件あった。英国の製品概要(SPC^D)には、血栓塞栓症がまれな有害反応として記載されているが¹⁾、米国の医薬品添付文書には、混合型経口避妊薬の使用は一般的に脳卒中と血栓塞栓症のリスクを上昇させると

^A Individual Case Safety Report

^B 個別症例安全性報告に関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、UMCの“Caveat document”[本記事が掲載されているWHO Pharmaceuticals Newsletter No.5 (2012), p.14]を参照。

^C <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73296&mn1=5806>

^D Summary of Product Characteristics

記載されている²⁾。

これらの症例では、発症までの期間が長いことが因果関係の特定を困難にしている。しかし、血栓塞栓症は長期使用後に起こることがあり、脊髄梗塞はまだSPCや添付文書に記載されていないが、特に重篤な有害事象である^{1,2)}。他の要因も関わっていた可能性はあるが、ethinylestradiol/drospirenone合剤の関与を否定することはできない。同薬を処方する際、まれではあるが脊髄梗塞を引き起こす可能性があることを考慮すべきである。

参考資料

- 1) UK SPC for ethinylestradiol/ drospirenone (Yasmin).
URL: <http://emc.medicines.org.uk> Accessed:2012-04-01
- 2) US product label for ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin).
URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> Accessed: 2012-04-01

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.11 (2012/05/23)ほか(いずれも血栓リスク関連)

薬剤情報

◎Ethinylestradiol/drospirenone [{エチニルエストラジオール, Ethinylestradiol (JP), エチニルエストラジオール ベータデクス, Ethinylestradiol Betadex (JAN)/ドロスピレノン, Drospirenone (JAN)}, 卵胞ホルモン剤/黄体ホルモン剤, 経口避妊薬] 国内:発売済 海外:発売済
※日本での販売はエチニルエストラジオール ベータデクス/ドロスピレノンのみ。

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子