

医薬品安全性情報 Vol.11 No.15 (2013/07/18)

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)】

- ヒト免疫グロブリン製品：血栓症に関する枠組み警告を追加2
- ヒドロキシエチルデンプン含有輸液の使用に伴う死亡・重度腎障害の増加に関する枠組み警告、および出血リスクへの警告の追加4
- 2012年6月30日時点でのFDA有害事象報告システム (FAERS) の集計10

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- ヒドロキシエチルデンプン含有輸液：PRACが販売承認の一時停止を勧告14
- Diclofenac：心血管系リスクに関してCOX-2阻害薬と同様の注意事項を適用するようPRACが勧告16
- Codeine：小児の疼痛緩和での使用を制限するようPRACが勧告19

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

- Drug Safety Update Vol.6, No. 11, 2013
 - Diclofenac：心血管系安全性に関する欧州規模のレビューにもとづく新たな禁忌と警告...22

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.11 (2013) No.15 (07/18) R01

【 米FDA 】

●ヒト免疫グロブリン製品：血栓症に関する枠組み警告を追加

New boxed warning for thrombosis related to human immune globulin products

Drug Safety and Availability

通知日：2013/06/10

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm355986.htm>

FDAは、静注用、皮下注用、および筋注用のヒト免疫グロブリン製品と、血栓症のリスクとの関連を強く裏付けた最近のデータを解析した。ヒト免疫グロブリン製品の使用に関し、警告を追加する必要がある。



◇安全性問題の要約

FDAは製造業者に対し、ヒト免疫グロブリン製品の使用に伴う血栓症のリスクを強調し、リスク軽減策に関する情報を追加するため、静注用製品すべての添付文書については現行の枠組み警告に血栓症に関する情報を追加し、皮下注用および筋注用の製品すべての添付文書については枠組み警告を追加するよう求めている。

医療保険請求関連の大規模なデータベース、および血栓症に関する継続的な市販後有害事象報告から得たデータを後ろ向きに解析した結果、静注用、皮下注用、および筋注用のヒト免疫グロブリン製品と血栓症のリスクとの関連を強く裏付けるエビデンスがみとめられた。この情報にもとづき、この免疫グロブリン製品クラスの全製品について枠組み警告が必要となった。

ヒト免疫グロブリン製品は、適応内、適応外のさまざまな症状に使用されているが、この製品を扱う医療従事者が血栓症のリスクやそのリスクの軽減策を認識していない場合がある。

すべてのヒト免疫グロブリン製品では、現行添付文書の「警告および使用上の注意」の項に、血栓症のリスクに関して情報がすでに記載されているものの、FDAは、このリスクと軽減策についての情報伝達が標準化されていないと考えている。FDAは、血栓症という重篤な有害事象を低減するため、リスク情報をより目立つような箇所に記載し、リスクと軽減策についての情報伝達方法を統一するよう提言している。

枠組み警告に記載された血栓症の情報は以下の通りである。

- 投与経路にかかわらず、血栓症が発生する可能性がある。
- リスク因子には、加齢、臥床など長期の安静 (immobilization)、凝固亢進状態、静脈血栓症もしくは動脈血栓症の既往、エストロゲンの使用、中心静脈カテーテル留置、過粘稠、および心血管リスク因子などがある。
- 既知のリスク因子を有していない患者でも、血栓症が起こることがある。

- 血栓症のリスクの高い患者では、必要最低限の濃度で、できるだけ遅い注入速度で投与すること。
- 投与前に、患者に十分な水分補給を行うこと。
- 血栓症の徴候・症状が現れないかモニターし、過粘稠のリスクの高い患者では血液粘度を測定すること。

◇患者向けの推奨

患者は血栓症のリスクを認識し、担当の医療従事者とこのリスクについて話し合うべきである。

- ヒト免疫グロブリン製品に関して、リスク因子を有する、あるいはリスク因子について懸念がある場合は、担当の医療従事者に相談すること。
- ヒト免疫グロブリンの投与中または投与後に、血栓症の徴候・症状が発現した場合、担当の医療従事者に連絡すること。血栓症の徴候・症状には以下のようなものがある。
 - 上肢または下肢での患部に熱感を伴う疼痛および/または腫脹
 - 上肢または下肢の変色
 - 原因不明の息切れ
 - 深呼吸した場合に強まる胸痛または胸部不快感
 - 原因不明の頻脈
 - 胸痛
 - 身体の片側のしびれ感または脱力

◇医療従事者向けの推奨

医療従事者はヒト免疫グロブリン製品に伴う血栓症のリスクを認識し、患者の選定とモニタリングを適切に行うべきである。

- ヒト免疫グロブリン製品に伴う血栓症のリスクについて患者と話し合うこと。
- ヒト免疫グロブリン製品による治療の対象となる患者を選定する際、リスク因子を慎重に考慮すること。
- 投与中および投与後に血栓症の徴候・症状が現れないか患者を注意深くモニターし、何らかの徴候・症状が発現した場合には報告するよう患者に促すこと。
- ヒト免疫グロブリン製品に関する有害事象は、FDAのMedWatchプログラム^Aに報告すること。

関連情報

- ヒト免疫グロブリン製品[‘Vivaglobin’]と血栓症の関連を示したFDAによる後ろ向きデータベース研究*¹:

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/UCM300418.pdf>

^A <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>

参考情報

*1:大規模医療データベースを用いて FDA が行った解析で、2008～2010年に免疫グロブリン製剤による治療を受けた患者 11,785 人のうち 122 人 (1%) で、投与されたその日に血栓症が発生していた。血栓症の発生率は、製品によって異なり、1000 人当たり 6.1～20.5 症例であった。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.9 No.10 (2011/05/12), Vol.6 No.03 (2008/02/07), 【英MHRA】Vol.4 No.18 (2006/09/07), 【米FDA】Vol.1 No.38 (2003/12/26)

薬剤情報

◎Immunoglobulins, Normal Human [ヒト免疫グロブリン, Human Normal Immunoglobulin (JP), 血液製剤] 国内:発売済 海外:発売済

※Immunoglobulins, Normal HumanはINN表記ではなく、WHOのATC分類による表記。

Vol.11 (2013) No.15 (07/18) R02

【米FDA】

●ヒドロキシエチルデンプン含有輸液の使用に伴う死亡・重度腎障害の増加に関する枠組み警告、および出血リスクへの警告の追加

Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings

Drug Safety and Availability

通知日:2013/06/24

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>

FDAは、ヒドロキシエチルデンプン(HES^A)含有輸液の使用に伴い、(i)敗血症患者やICU入室患者など危篤状態の成人患者で、死亡リスク、および腎代替療法を要する腎障害のリスクが上昇し、(ii)特に心肺バイパスを伴う開心術を受けている患者で過度の出血のリスクが上昇することを示す最近のデータを解析した。HES輸液の使用について注意を強化する必要がある。

◇安全性問題の要約

HES輸液は、血液量減少症の治療で血漿増量が必要とされる場合に用いられる。最近のデータで、

^A hydroxyethyl starch

HES輸液を特定の患者集団に使用した場合、重度有害事象のリスク上昇との関連が示された。

2012年9月6～7日にFDAは、米国立衛生研究所^Bの国立心臓・肺・血液研究所^C、米陸軍資材コマンド^D、国防総省^E、および保健福祉次官補室^Fと合同で公開ワークショップ¹⁾を開き、HES輸液のリスクとベネフィットについて討議した。パネリストらは、敗血症患者やICU入室患者など危篤状態の成人患者にHESを使用した場合に、死亡および/または腎代替療法(RRT)を要する腎障害(すなわち重度の腎障害)が増加することを示す、無作為化比較試験(RCT)、メタアナリシス、および観察研究のデータを提示した(「データの要約」参照)。

これらのデータについて、FDAは解析を完了した。FDAは、HES輸液は上記の患者に使用すべきではなく、また死亡と重度の腎障害のリスクを記載した枠組み警告が必要であると結論した。さらにFDAは、心肺バイパスを伴う開心術を受けている患者に関する研究のメタアナリシスもレビューし、添付文書の「警告および使用上の注意」の項に、過度の出血に関する警告を追加する必要があると判断した。

◇医療従事者向けの推奨

- 敗血症患者やICU入室患者など危篤状態の成人患者にHES輸液を使用しないこと。
- 腎機能障害のある患者に使用しないこと。
- 腎障害の徴候が現れたら直ちにHESの使用を中止すること。
- HESを使用して最長90日後に腎代替療法が必要になった例が報告されている。すべての患者に対し、少なくとも90日間は腎機能を継続的にモニターすること。
- 心肺バイパスを伴う開心術を施行中の患者には、過度の出血の恐れがあるため、HESを使用しないこと。
- 凝血異常の徴候が現れたら直ちにHESの使用を中止すること。

◇データの要約

◇死亡、および腎代替療法(RRT)を要する腎障害

現在、4つのHES製品が血液量減少症の治療および予防を適応としてFDAの承認を受けている。[‘Hespan’] (HES 450/0.7^Gを6%含有する0.9%塩化ナトリウム注射剤, B. Braun Medical社), [‘Hetastarch’] (6%含有0.9%塩化ナトリウム注射剤, [‘Hespan’]のジェネリック製品, Teva Pharmaceuticals USA社), [‘Hextend’] (HES 450/0.7を6%含有する生理的水溶液, BioTime社), および[‘Voluven’] (HES 130/0.4を6%含有する生理食塩水, Fresenius Kabi USA社)である。

RCT, メタアナリシス, および観察研究のデータから、敗血症患者やICU入室患者など危篤状態

^B The National Institutes of Health (NIH)

^C The National Heart, Lung, and Blood Institute

^D The U.S. Army Materiel Command

^E The Department of Defense

^F The Office of the Assistant Secretary of Health, Health and Human Services

^G HES 450/0.7 の 450 は分子量(kD), 0.7 は置換度(重合体のグルコース糖単位あたりのヒドロキエチル基の%)を表す。

の患者にHESを使用した場合、死亡およびRRTを要する腎障害の増加が示されている。高分子量（分子量:450 kDa）のHES（[‘Hespan’], [‘Hetastarch’], および[‘Hextend’]）の安全性について、後ろ向き研究とメタアナリシスで評価した。低分子量のHESと高分子量のHESは、化学構造と作用機序が類似しているため、低分子量のHESの安全性データを高分子量のHESに外挿することは妥当である。さらに、高分子量、低分子量いずれの製剤も、 α アミラーゼにより代謝され、腎排泄可能な分子量(45~60 kDa)になるまで小さなHES分子に分解される²⁾。このことは、高分子量のHESが投与された場合、毒性を伴う低分子量のHESに曝露されることを示唆している。

HES製剤が外科手術中の成人・小児患者に手術室で投与され、短期間(7日未満)追跡した59のRCTをレビューした結果では、腎障害は明確に示されなかった³⁾。その理由として、曝露レベルが低かったこと、医学的によく管理された比較的健康な手術患者群に投与されたこと、モニタリングが短期間であったこと、および/またはその他の未知の要因などが考えられる。

FDAは、エビデンスを総合的に判断した上で、敗血症患者やICU入室患者など危篤状態の成人患者での死亡、およびRRTを要する腎障害の増加と、心肺バイパスを伴う開心術を受けている患者での過度の出血は、HESのクラス効果であると考えた。

◇無作為化比較試験, メタアナリシス, および観察研究

無作為化比較試験

HESと晶質液を比較し、使用後に患者を90日間モニターした3つの二重盲検多施設共同RCTの結果が2012年に発表され、その中で、敗血症患者やICU入室患者など危篤状態の成人患者で、死亡および/または腎代替療法を要する腎障害が増加したことが報告された。

- 6S試験では、大規模な重度敗血症患者集団(N=804)で、血液量減少症の治療として6% HES 130/0.42と酢酸リンゲル液を比較した。90日時点での死亡または透析依存を複合主要エンドポイント、RRTの施行率を副次エンドポイントとした。投与した被験輸液の総量(中央値)はそれぞれ、1日目1500 mL, 2日目1500 mL, 3日目1000 mLであった。HES使用群では、死亡数(201/398 vs. 172/400; $p=0.03$)はRRTの増加(87/398 vs. 65/400; $p=0.04$)とは独立して増加した。この適正に実施された試験で、添付文書の指示に従った用量のHESにより、死亡と重篤な腎障害のいずれも増加したことが示され、HESの毒性が確認された⁴⁾。
- CRYSTMAS試験では、6S試験より小規模な重度敗血症患者集団(N=196)を対象に、6% HES 130/0.4を生理食塩水と比較した。血行動態の安定化に要する被験輸液の量を主要エンドポイントとし、RRTを副次エンドポイントとした。投与した被験輸液の総量(中央値)はそれぞれ、1日目1000 mL, 2, 3, 4日目500 mLであった。死亡率は[‘Volumen’]の方が高い傾向にあったが(40/100 vs. 32/96)、統計的有意には達しなかった($p=0.33$)。HES使用群でRRTの増加傾向($p=0.06$)が報告された(21/100 vs. 11/96)⁵⁾。
- CHEST試験では、敗血症患者(N=1937)、待機的手術患者、およびAPACHE IIスコア ≥ 25 ^{*1}の患者を含む異質性の高い成人のICU入室患者集団(N=7000)を対象に、6% HES 130/0.40を生理食塩水と比較した。主要エンドポイントは90日時点での死亡または透析依存とした。投

与した被験輸液の総量(中央値)はそれぞれ, 0日目1000 mL, 1, 2, 3日目500 mLであった。死亡率の差(597/3315 vs. 566/3336)は統計的に有意に達しなかった。HES使用群の方がRRTを要する割合が有意に高かったが(235/3315 vs. 196/3336, $p=0.04$), 敗血症患者群のRRT施行率は報告されていなかった⁶⁾。

メタアナリシスと観察研究

メタアナリシスと観察研究は, 上記の結果をさらに支持している。

- コクラン共同計画(Cochrane Collaboration)のメタアナリシス[血液量減少症の治療として, 異なるHES製剤(130/0.4, 200/0.5, 200/0.6, 70/0.5, 200/0.62, および 450/0.7)を用いた34のRCTを統合]によれば, RRT(9 試験, N=1333), または著者の定義による腎不全(12試験, N=1260)を副次的な腎アウトカムとした試験のサブグループで, HES使用の敗血症患者群ではRRTや腎不全の有意な増加が示されたが, HES使用の外傷/手術患者群では示されなかったと報告している。これらの試験で用いられたHESは, 6% HES 130/0.4(['Voluven']), 6% HES 130/0.42, 6% HES 200/0.6, および10% HES 200/0.5であった⁷⁾。
- 異なるHES製剤を用いたRCTについて行われた4つのメタアナリシス[敗血症患者やICU入室患者など危篤状態の成人患者(N=3156~10,391)での輸液による蘇生に使用]で, 死亡とRRTを要する腎障害の増加が報告された。これらの試験で最も多く用いられたのは6% HES 130/0.4~0.42であった^{8,9,10,11)}。
- 重度敗血症の成人患者(N=1046)を対象とした単群前向き観察的解析[6年間の試験期間中, 血液量減少症の治療に1種類の膠質液のみを投与]で, 2004~2006年に['Voluven']を投与された患者群では, 2008~2010年に晶質液を投与された患者群と比べ, RRTが増加した(相対リスク2.01;95%CI[1.34~3.02]; $p<0.001$)と報告された¹²⁾。
- 心臓手術患者(N=563)に関する後ろ向き評価で, pentastarch(10% HES 200/0.45)が単独で急性腎障害(AKI^H, 4日以内に血清クレアチニンの50%上昇と規定)に関連するという結果が示された(1.08[1.04~1.12]; $p=0.001$)。AKIのリスクは用量依存性で, AKI発症が予測される用量は14 mL/kg以上であった¹³⁾。
- 外傷患者(N=2225)に関する後ろ向き研究で[そのうち22%(N=497)が輸液による蘇生の一環としてHES 450/0.7を投与されていた], HESを投与された患者では, 急性腎障害のリスクが上昇し(相対リスク1.73[1.30~2.28]), 死亡率が上昇し(相対リスク1.84[1.48~2.29]), 死亡または急性腎障害のリスクが上昇した(相対リスク1.90[1.59~2.27])と報告された¹⁴⁾。

◇過度の出血

心肺バイパスを伴う開心術を受けている患者を対象とした18のRCTのメタアナリシス¹⁵⁾, 分子量あるいは置換度にかかわらず, 各種HES輸液の使用は出血の増加と関連していることが示された。FDAは, 過度の出血はHES輸液のクラス効果であり, 添付文書の「警告および使用上の注意」の項にこの新たな安全性情報を追加する必要があると考えた。

^H acute kidney injury

文 献

- 1) Public Workshop – Risks and Benefits of Hydroxyethyl Starch Solutions
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/ucm313370.htm>
- 2) Westphal M, James MFM, Kozek-Langenecker S, et al. Hydroxyethyl starches: different products – different effects. *Anesthesiology* 2009;111:187-202
- 3) Van der Linden P, James M, Mythen M, et al. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg* 2013;116:35-48
- 4) Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34. [Erratum, *N Engl J Med* 2012;367:481]
- 5) Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Critical Care* 2012, 16:R94
- 6) Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11
- 7) Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, et al. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;Jan 20;1:CD007594
- 8) Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013;1839 doi: 10.1136/bmj.f839
- 9) Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systemic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2013; doi 10.1007/s00134-013-2840-0
- 10) Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:678-688
- 11) Patel A, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; DOI 10.1007/s00134-013-2863-6
- 12) Bayer O, Reinhart K, Kohl M, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2012;40:2543-2551
- 13) Rioux JP, Lessard M, De Bortoli B, et al. Pentastarch 10% (250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. *Critical care medicine* 2009;37: 1293-1298
- 14) Lissauer ME, Chi A, Kramer ME, et al. Association of 6% Hetastarch resuscitation with adverse

outcomes in critically ill trauma patients. *Am J Surgery* 2011;202:53-8

- 15) Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:223-30

参考情報

*1:ICU入室患者の重症度評価の指標。APACHE IIスコア＝急性生理学的スコア＋年齢点数＋慢性疾患状態の点数。最小スコアは0，最大スコアは71。

※カナダ，ニューージーランド，オーストラリアも，同様の通知を行っている。

カナダ，2013年6月24日付：

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34299a-eng.php>

ニューージーランド，2013年7月8日付Monitoring Communication：

<http://www.medsafe.govt.nz/Projects/B2/monitoring-communications.asp#8-July-2013>

オーストラリア，2013年7月9日付Monitoring Communication：

<http://www.tga.gov.au/safety/ews-medicine-hydroxyethyl-starch-130709.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.15(本号)，Vol.11 No.01 (2013/01/08)

薬剤情報

◎Hydroxyethylstarch〔ヒドロキシエチルデンプン，Hydroxyethylated starch (JAN)，代用血漿・体外循環希釈剤〕国内：発売済 海外：発売済

※国内ではHES 70/0.5：販売済，HES 130/0.4：薬価収載済(2013/05/24)

※Hydroxyethylstarch はINN表記ではなく，WHOのATC分類による表記。

Vol.11 (2013) No.15 (07/18) R03

【 米FDA 】

●2012年6月30日時点でのFDA有害事象報告システム(FAERS)の集計

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Statistics

Surveillance

通知日:2013/06/30

<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffect/ucm070093.htm>

有害事象報告システム(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)には、700万件以上の有害事象報告が含まれており、1969年から現在までのデータを反映している。FDAは2012年8月28日に、長年使用してきたシステム(AERS)からデータを移行した。

本記事では、FAERSからのデータの概要を集計して示す。この概要は最近10年間に受領したデータを対象としている。これらのデータは、個々の報告単位で提示されている。したがって報告数には、1つの症例について複数の追跡調査報告が行われた場合や、同一患者の症例を複数の人が報告した場合等による重複報告が含まれている。FDAでは四半期毎にこれらのデータを更新する。このため、最新の年度には部分的なデータのみが含まれている場合がある。

◇年次別の受領報告数とFAERS登録報告数

図1は、医薬品と治療用生物製剤に関して受領した総報告件数と、FAERSデータベースに登録された件数を示す。FDAが医薬品と治療用生物製剤に関して受領した報告のすべてが、FAERSデータベースに登録されるわけではない。現在、下記の種類の報告が入力されている。

- 直接FDAに報告されるもの(製造業者を介さないもの)
- 製造業者によって書式3500A(またはCIOMS)で報告されるもので、3つのカテゴリーがある。
 - ・ 緊急報告
 - ・ 重篤な有害事象の非緊急報告
 - ・ 新有効成分含有医薬品(FDA承認から3年以内の製品)についての非重篤かつ非緊急の報告
- 製造業者から電子媒体によって報告されるもの(上記のカテゴリーを問わない)

製造業者からの緊急報告には、現在の添付文書に記載がなく、患者の転帰が重篤であった事象が少なくとも1件含まれている。製造業者からの非緊急報告とは、緊急報告の基準に該当しなかった報告である。製造業者は、新医薬品(FDA承認後3年以内のもの)では年4回、それ以前に承認されたものに関しては年1回、非緊急報告を提出する。

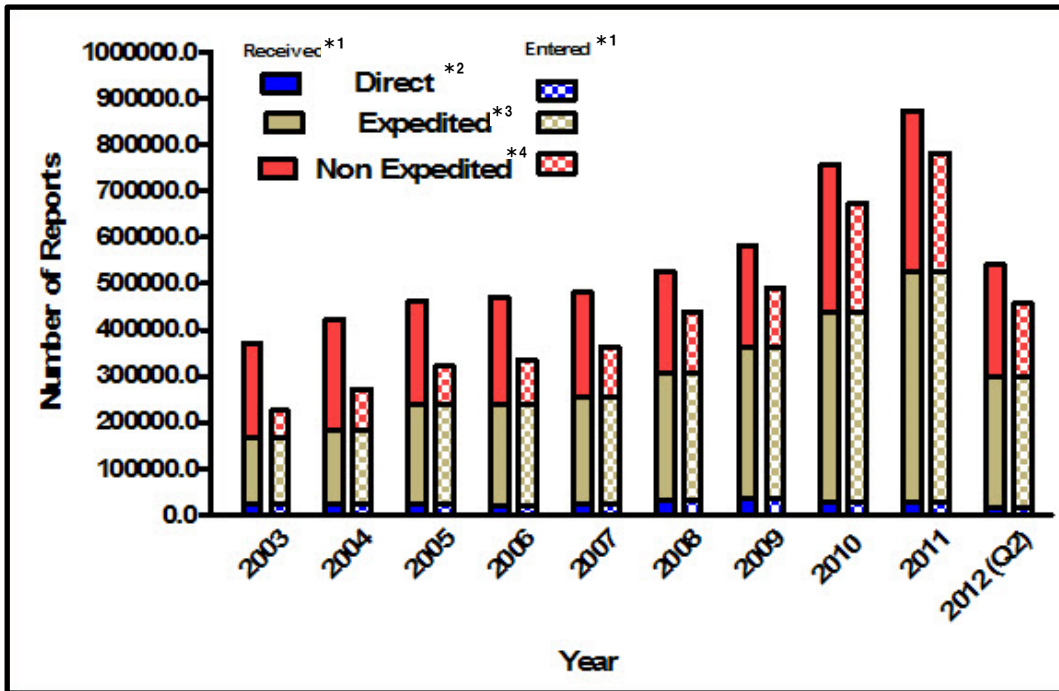


図 1: 種類別報告数 (2003~2012 年第 2 四半期)
 *1 Received : 受領した報告数, Entered : FAERS に登録した報告数
 *2 製造業者を通さず FDA に直接報告されたもの
 *3 製造業者からの緊急報告
 *4 製造業者からの非緊急報告

◇年次別の米国内および米国外からの登録数

図 2 の国内 (Domestic) は米国内からの報告, 国外 (Foreign) は米国以外からの報告を示す。不明 (Unknown) は, 報告元の国名の記載がなかったものである。

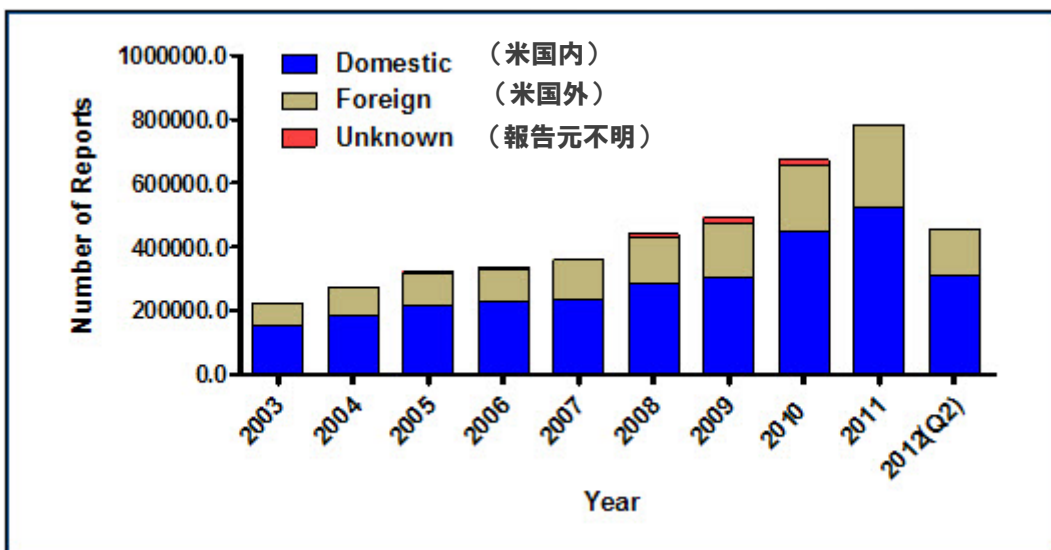


図 2: FAERS に登録された米国内および米国外からの報告数 (2003~2012 年第 2 四半期)

◇年次別の報告者別登録数

図 3 は、FDA への報告者の内訳である。報告者とは FDA に報告した人、あるいは製造業者に報告した人(その製造業者から FDA に報告が送られる)である。医療従事者(HCP, healthcare provider)からの報告では、医師や薬剤師によるものが最も多い。その他の医療従事者としては、看護師、歯科医などが含まれる。消費者(Consumer)とは、報告者欄に医療従事者と書かれていない報告者のことを指す。図 3 では報告者情報が明らかであったデータのみ集計しており、1 つの有害事象報告を複数の報告者が行っている場合もある。

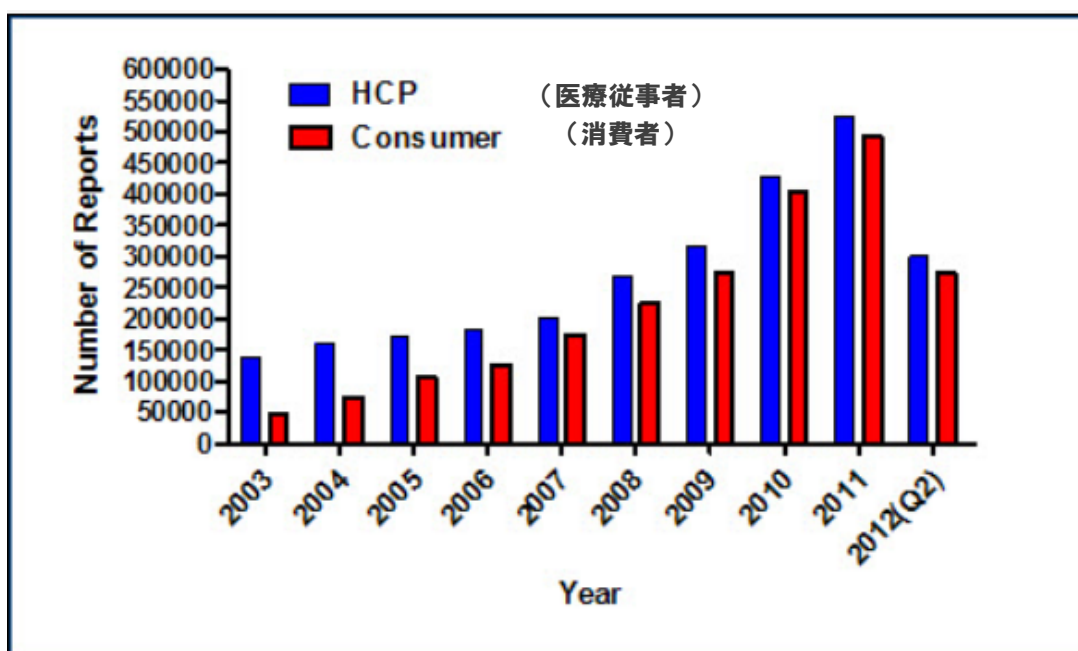


図3:FDAへの報告者の内訳(2003～2012年第2四半期)

◇年次別の FAERS 登録患者の転帰

図 4 は、米国報告規則(U.S. reporting regulations, 21 CFR 310.305, 314.80, 314.98, 600.80)および FDA の書式 3500, 3500A (MedWatch 書式)において規定された患者転帰の報告数を示す。重篤(Serious)は、報告の中に以下に述べる転帰、すなわち死亡、入院、生命を脅かすもの、重大な障害や機能不全、先天異常、および/または他の重篤な転帰が 1 つ以上記載されていることを示す。報告書にこれらの転帰が記載されていても、被疑薬として記載されている製品が必ずしもその転帰の原因とは限らない。

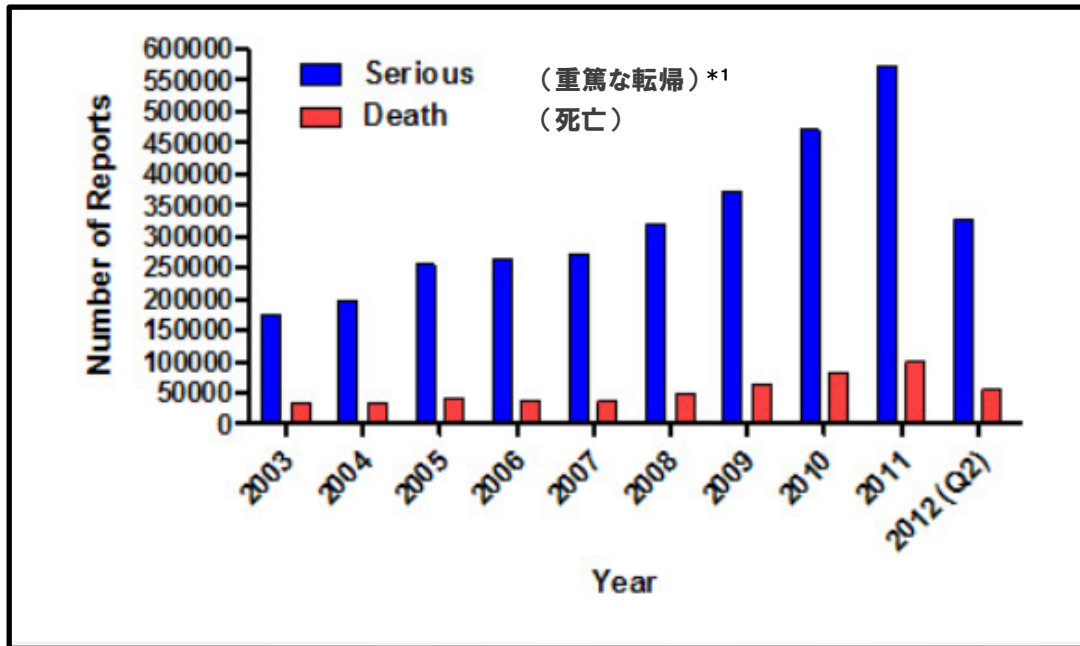


図 4: FAERS に登録された重篤な転帰(Serious)数および死亡(Death)数
(2003~2012年第2四半期)

*1 死亡, 入院, 生命を脅かすもの, 重大な障害や機能不全, 先天異常および/または他の重篤な転帰が報告中に1つ以上記載されているものを指す。

参考情報

※FDA の原報には各図に対応した集計表が掲載されているが, ここでは省略した。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.16(2011/08/04)

Vol.11 (2013) No.15 (07/18) R04

【 EU EMA 】

●ヒドロキシエチルデンプン含有輸液：PRAC が販売承認の一時停止を勧告

PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl starch

Referral

通知日：2013/06/14

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_star_ch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144448.pdf

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC^A)は、ヒドロキシエチルデンプン(HES^B)含有輸液に関し入手可能なエビデンスをレビューした結果、ベネフィットはリスクを上回っていないと結論し、HES含有輸液の販売承認の一時停止を勧告した。

HES含有輸液は主として、血液量減少症(脱水や失血による血液量減少)や血液量減少性ショック(血液量減少による急激な血圧低下)で喪失した血液量を補充するために用いられる。敗血症、熱傷、外傷性損傷などにより危篤状態に陥った患者や、外科手術中の患者に用いられる。

HES含有輸液のレビューは、ドイツの医薬品規制機関であるFederal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)の要請で開始された。この要請は、危篤状態の患者においてHESを晶質液(別の種類の血漿増量剤)と比較した最近の3つの研究^{1,2,3}を受けたものである。それらの研究で、HESを使用した重度の敗血症患者は透析を要する腎障害のリスクが高いことが示された。そのうち2つの研究^{1,2}では、HESを使用した患者で死亡リスクの上昇もみられた。そのためPRACに対し、入手可能なエビデンスを評価し、血液量減少症や血液量減少性ショックの管理におけるHES含有輸液のリスク/ベネフィット・バランスにそのエビデンスが及ぼす影響について評価するよう、要請があった。

PRACは、科学文献から得られたデータや企業から提出されたデータを評価し、外部の専門家グループからも助言を得た。PRACは、晶質液と比べ、HESを使用した患者は透析を要する腎障害のリスクが高く、死亡率も高いと判断した。また、入手可能なデータは、血液量減少症でのHESのベネフィットが限定的に過ぎないことを示しており、既知のリスクにもかかわらず敢えて使用する理由にはならないと考えた。したがって、HES含有輸液の販売承認を一時停止すると結論した。

この一時停止の措置は、製造販売承認取得者からHES含有輸液のベネフィットがリスクを上回るような患者群を特定する説得力あるデータが示されない限り、継続される。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B hydroxyethyl starch

PRACの勧告は今後、CMDh^c(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)で審議される。

◇HES含有輸液について

HES含有輸液は血漿増量剤としてよく用いられており、膠質液(colloid)クラスに属する。血漿増量剤は主に、晶質液(crystalloid)と膠質液の2つの種類がある。膠質液はデンプンなどの高分子を含むが、晶質液(生理食塩水、酢酸リンゲル液など)はより小さい分子を含んでいる。EUでは、HES含有輸液は各国レベルで承認されており、さまざまな商品名により全加盟国で販売されている。

◇レビューの手続きについて

HES含有輸液のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、ドイツの医薬品規制機関の要請により、2012年11月29日に開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRACがこのレビューを実施し、一連の勧告を行った。製造販売承認取得者は、PRACの勧告の通知を受けてから15日以内に再検討を請求することができる*1。

HES含有医薬品はすべて各国レベルで承認されているため、PRACの勧告は今後、EU加盟各国の医薬品規制機関を代表する規制団体であるCMDhに送られ、CMDhが最終的な立場(final position)を決定する。

CMDhのpositionが全会一致で採択された場合、そのpositionは当該医薬品を承認している加盟国でそのまま実施される。CMDhのpositionが多数決で採択された場合、そのpositionはEC(欧州委員会)に提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択される。

文 献

- 1) Perner, A. *et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2):124-134.
- 2) Brunkhorst, F.M. *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125-139.
- 3) Myburgh, J.A. *et al.* Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367(20):1901-1911.

参考情報

*1:本勧告後、いくつかの製造販売承認取得者から再検討の請求が出されている。

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines/human_referral_prac_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

^c The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

※英MHRAは、このPRACの勧告後、2013年6月28日付発行のDrug Safety Updateで、EC(欧州委員会)での最終的な決定を待たず、英国内でのHES輸液の販売承認および使用を一時停止したことを伝えている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con287041.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.15(本号), 【EU EMA】Vol.11 No.01 (2013/01/08)

薬剤情報

◎Hydroxyethylstarch〔ヒドロキシエチルデンプン, Hydroxyethylated starch (JAN)〕国内:発売済
海外:発売済

※Hydroxyethyl starch はINN表記ではなく、WHOのATC分類による表記。

・文献1)～3)で、使用されているHESは、HES 130/0.4およびHES 200/0.5である。

HES 130/0.4の130は分子量(kD), 0.4は置換度(重合体のグルコース糖単位あたりのヒドロキシエチル基の%)を表す。国内ではHES 70/0.5:販売済, HES 130/0.4:薬価収載済(2013/05/24)。

Vol.11 (2013) No.15 (07/18) R05

【 EU EMA 】

●Diclofenac: 心血管系リスクに関して COX-2 阻害薬と同様の注意事項を適用するよう PRAC が勧告

PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors

Referral

通知日:2013/06/14

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144452.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing_medicines/human_referral_prac_000009.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aは、鎮痛薬のdiclofenacをカプセル剤、錠剤、注射剤などで全身投与した場合の心臓および循環器系への影響は、別の鎮痛薬クラスである選択的COX-2阻害薬と同程度であると結論した。このことは、diclofenacを高用量

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

(150 mg/日)および長期間使用した場合に特に当てはまる。PRACは、diclofenacのベネフィットは依然としてリスクを上回っていると結論したが、薬剤使用に伴う動脈血栓塞栓症のリスク最小化のため、選択的COX-2阻害薬の添付文書に既に記載されている注意事項を、diclofenacにも適用するよう勧告した。

心不全、心疾患、循環器系の問題、心臓発作や脳卒中の既往など、心臓や循環器系の重篤疾患を有する患者には、diclofenacを使用すべきではない。心血管系リスク因子(高血圧、血中コレステロール高値、糖尿病、喫煙など)を有する患者では、diclofenacの使用は慎重に検討した上で決定すべきである。また、医療従事者に対しては、担当患者にdiclofenacの使用継続が必要かどうかを定期的に再評価するよう推奨する。

Diclofenacは疼痛と炎症(特に関節炎などの疼痛症状)の緩和のために広く用いられている医薬品であり、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)に属する。選択的COX-2阻害薬もNSAIDに属する。

EU内の規制機関は、NSAIDの安全性について緊密なモニタリングを行ってきた。2005年、2006年、2012年に実施されたこれらの医薬品のレビューで、NSAIDクラスは動脈血栓塞栓症のわずかなリスク上昇に関連し、特に高用量および長期間治療した場合に、心臓発作や脳卒中に至った症例があることが確認された。

すべてのNSAIDの製品情報には、このリスクに関する警告が記載されており、NSAIDは症状コントロールに必要な最低有効量を最短期間使用すべきとの推奨が含まれている。

NSAIDに関する2012年のレビューにおいて、diclofenacでは他のNSAIDと比較して、上記の心血管系副作用のリスクがわずかに上昇することが確認された。このリスク上昇はCOX-2阻害薬と同程度であった。このレビュー結果を受けて、PRACは2012年10月にdiclofenacのレビューを開始した。どのNSAIDでも、心血管系の絶対リスクは高血圧やコレステロール高値など、各人のリスク因子に依存している。Diclofenacに関しては、中程度の心血管系リスクを有し、同薬による治療を受けた患者の場合、心臓発作の総数が1年で1,000人につき約3例増加すると見込まれる(通常は1年で1,000人につき8例、diclofenac治療を受けた患者では1年で1,000人につき11例)¹⁾。

◇規制当局の調査のニーズに応える質の高いエビデンスの創出

独立した学術研究から得られた頑健なエビデンスが、NSAIDおよびdiclofenacのレビューにおける中心的要素であった。研究の1例として、「NSAIDの安全性」(SOS)^Bと呼ばれる独立した研究プロジェクト^Cがあり、このプロジェクトは、NSAIDに関する2006年のレビューで特定された疑問に応えるため、EC(欧州委員会)の第7次枠組み計画^Dによって設立・資金提供された。このプロジェクトで得られたデータは2012年にレビューされた。別のグループもNSAIDの心血管系の安全性を検討しており、中でもCoxib and traditional NSAID Trialists'(CNT) collaborative group¹⁾は、600以上の無作為化臨床試験を対象とする大規模メタアナリシスの結果をEMAに提供した。

^B safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs

^C 次の URL を参照。 <http://www.sos-nsaids-project.org/>

^D Seventh Framework Programme

PRACの上記の勧告は、2013年6月24～26日のCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Eの会議で検討される*¹。医療従事者には、このレビューの結果について詳細情報を通知する予定である。疑問のある患者は担当医または薬剤師に相談すること。

◇Diclofenacについて

Diclofenacは、関節炎や急性の筋骨格障害など、さまざまな症状での疼痛や炎症の緩和を適応として承認されている。現在、EUではさまざまな剤型のdiclofenacが入手可能である。その多くは全身投与用(経口剤や注射剤など)で、今回のレビューの対象となっている。Diclofenac含有医薬品は、EU加盟国が各国レベルで承認しており、長年さまざまな商品名で販売されている。

◇レビューの手続きについて

全身投与用のdiclofenacのレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、英国医薬品庁からの要請で2012年10月31日に開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRACがこのレビューを実施し、一連の勧告を行った。Diclofenac含有医薬品はすべて各国レベルで承認されているため、PRACの勧告は、EU各加盟国の医薬品規制機関を代表する規制団体であるCMDhに送られ、CMDhが最終的な立場(position)を決定する。

CMDhのpositionが全会一致で採択された場合、そのpositionは当該医薬品を承認している加盟国でそのまま実施される。CMDhのpositionが多数決で採択された場合、そのpositionはEC(欧州委員会)に提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択される*¹。

文 献

- 1) Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 30 May 2013

参考情報

- * 1: EMAは2013年6月28日付で、上記のPRACの勧告をCMDhが多数決で採択したことを通知した。
http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001830.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.25 (2012/12/06)

^E Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

薬剤情報

◎Diclofenac〔ジクロフェナクナトリウム, Diclofenac Sodium (JP), NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.15 (07/18) R06

【 EU EMA 】

●Codeine:小児の疼痛緩和での使用を制限するよう PRAC が勧告

PRAC recommends restricting the use of codeine when used for pain relief in children

Referral

通知日:2013/06/14

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144445.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001813.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC^A)は、codeine含有医薬品を小児の疼痛管理に用いた場合の安全性懸念に対応するため、一連の対策を勧告した。PRACは、鎮痛用にcodeineを使用した小児に起こった重篤な有害作用と死亡の症例報告をレビューしていたが^B、今回の勧告はその結果を受けたものである。症例のほとんどは、閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として扁桃摘出術またはアデノイド切除術を受けた後に発生していた。

Codeineは成人および小児用の鎮痛薬として承認されたオピオイド系薬で、患者の体内でモルヒネに変換される。重度の副作用が発生した小児は、codeineのultra-rapid metaboliserであったというエビデンスが示されていた。Ultra-rapid metaboliserの患者は、体内で通常より速い速度でcodeineがモルヒネに変換されるため、モルヒネの血中濃度が通常より高くなり、呼吸抑制などの有害作用が起こることがある。

小児には、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ鎮痛用のコデインを使用するよう、以下のリスク最小策をPRACは勧告した。

- Codeine含有医薬品の使用は呼吸抑制のリスクを伴うため、12歳を超える小児での同薬の使用は、急性(短時間)の中等度疼痛で、かつ他の鎮痛薬(paracetamol, ibuprofenなど)で緩和できない場合に限るべきである。
- 閉塞性睡眠時無呼吸症の治療として扁桃摘出術またはアデノイド切除術を受けた小児(18歳

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.10 No.23 (2012/11/08) 参照。(訳注)

未満)は、呼吸障害を特に起こしやすいため、codeineを決して使用すべきではない。

- 処方情報には、呼吸障害に関わる症状のある小児にcodeineを使用すべきではないとする警告を記載すべきである。

またPRACは、codeineの副作用リスクは成人にも当てはまる可能性があるため、年齢を問わず、ultra-rapid metaboliserであることがわかっている患者や、授乳中の母親(母乳を介して乳児に移行する可能性があるため)も、codeineを使用すべきではないと勧告した。Codeineの処方情報には、codeineの使用によるモルヒネの副作用のリスクや、副作用の症状を見分ける方法に関して、医療従事者、患者、および介護者向けの一般的情報も記載すべきであると、PRACは勧告した。

PRACは、入手可能なすべてのデータを評価した結果、codeineの薬物動態プロファイルは成人については研究されているが小児については得られる情報が非常に限られていること、またcodeineの使用に伴う呼吸抑制の報告症例で、12歳未満の小児ではモルヒネの副作用のリスクが高い可能性が示されていることを指摘した。さらに、小児にcodeineを鎮痛薬として用いた場合の有効性に関して、codeineの鎮痛効果は、非オピオイド系の鎮痛薬(paracetamol, ibuprofenなど)に比べて有意に高くはないことが、限られたデータから示唆されている。

PRACの勧告についてはこの後、CMDh^c(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)が2013年6月24～26日の会議で検討する。疑問のある患者は担当の医師または薬剤師に相談すること。

◇Codeineについて

Codeineは広く用いられているオピオイド系鎮痛薬である。また、咳嗽の治療(この用途は今回のレビューの対象外)にも用いられている。EU(欧州連合)では、codeine含有医薬品は各国レベルで承認されており、それぞれの加盟国で処方箋薬またはOTC薬として販売されている。Codeineは単一成分製剤として、または他の成分(aspirin, paracetamolなど)との合剤として、販売されている。

Codeineの鎮痛効果は、モルヒネへの変換により生じる。Codeineは、CYP2D6と呼ばれる酵素によって体内でモルヒネに変換される。CYP2D6 ultra-rapid metaboliserである患者では、通常より速い速度でcodeineがモルヒネに変換されるため、モルヒネの血中濃度が通常より高くなることがよく知られている。モルヒネが高濃度になった場合、呼吸困難などの有害作用が起こる可能性がある。

◇レビューの手続きについて

本レビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、英国の医薬品庁からの要請で2012年10月3日に開始された。討議後、2012年10月31日に、レビューの対象が小児での術後痛緩和から、小児での疼痛緩和へと拡大された。

PRACはレビューに際し、薬物動態データ、臨床試験、欧州での市販後データ、その他の公表

^c The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

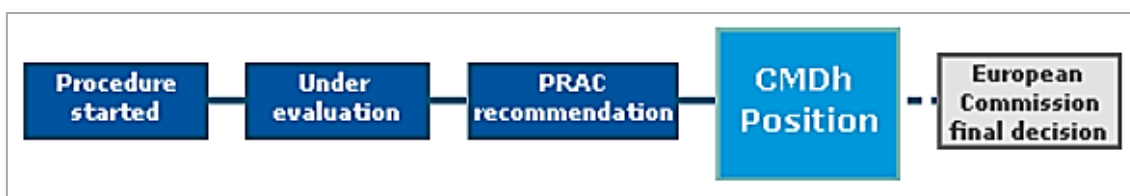
文献など、鎮痛薬としてのcodeineの使用に伴うベネフィット/リスクに関して入手し得るすべてのデータを評価した。またEMAは、レビューに関連性のあるデータを提出するよう、関係者(医療従事者、患者団体、一般市民など)に呼び掛けた。

本レビューは各国レベルで承認された医薬品のみを対象としているため、PRACの勧告は、EU各加盟国の医薬品規制機関を代表する規制団体であるCMDhに送られ、CMDhが最終的な立場(position)を決定する。

CMDhのpositionが全会一致で採択された場合、その合意内容は当該医薬品を承認している加盟国でそのまま実施される。CMDhのpositionが多数決で採択された場合、そのpositionはEC(欧州委員会)に提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択される。

参考情報

※EMAのReferralサイトで図示されているcodeine含有医薬品のレビュー進行状況(2013年7月11日時点)



※EMAは2013年6月28日付で、CMDhがPRACの勧告を承認したことを通知している。

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_containing_medicinal_products/Position_provided_by_CMDh/WC500144850.pdf

※英MHRAは2013年6月28日付Drug Safety Updateで、このPRACの勧告後、制限措置を取ったことを伝えている。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON287006>

・次号掲載予定。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol. 11No.06(2013/03/14), 【EU EMA】Vol.10 No.23(2012/11/08)

薬剤情報

©Codeine〔コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate (JP), 麻薬性鎮咳薬, 鎮痛薬〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.15 (07/18) R07

【 英MHRA 】

●Diclofenac: 心血管系安全性に関する欧州規模のレビューにもとづく新たな禁忌と警告

Diclofenac: new contraindications and warnings after a Europe-wide review of cardiovascular safety

Drug Safety Update Vol. 6, No. 11, 2013

通知日: 2013/06/28

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON286975>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con287041.pdf>

Diclofenacの使用に伴う心血管系リスクは選択的COX-2阻害薬と同程度であることが、入手データから示されている。COX-2阻害薬と同様に、今後diclofenacは以下の疾患をもつ患者には投与禁忌である。虚血性心疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、診断の確定したうっ血性心不全(NYHA^A心機能分類でII～IV)の患者。Diclofenac治療に関するこの新たな助言は、全身投与用の製剤〔処方箋医薬品および薬局販売医薬品(P)の錠剤、カプセル、坐薬、注射剤など〕に関するものである。Diclofenacの局所用製剤(ジェル、クリームなど)は対象としていない。



臨床試験データのメタアナリシス(最近公表されたもの)¹から、diclofenacの使用に伴う動脈血栓リスクはCOX-2阻害薬と同程度であるとのエビデンスがさらに得られている。この解析で、diclofenacに割り付けられた患者では、主要血管事象を発現した患者が1年で1,000人あたり3人増加したことが見出された(プラセボと比較)。

◇医療従事者向けの助言

- ・下記の疾患を有する患者に対しては、diclofenacの使用は今後禁忌とする。
 - 虚血性心疾患
 - 末梢動脈疾患
 - 脳血管疾患
 - うっ血性心不全(NYHA^A心機能分類でII～IV)

上記の疾患を有する患者は、次の通常診察時に別の治療法に切り替えるべきである。

- ・重大な心血管系リスク因子(高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙など)を有する患者では、diclofenacによる治療は慎重に検討した上で開始すべきである。

^A New York Heart Association

文 献

- 1) Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet* published online May 20, 2013

参考情報

※英国MHRAは本件に関し、2013年6月14日付でPress releaseを公表している。また、7月4日付で患者向け情報を通知している。

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON286868>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con295485.pdf>

※欧州EMAからの通知は、医薬品安全性情報本号の記事を参照。

※ニュージーランドのMedSafeは本件に関し、2013年7月8日付で警告通知(Alert Communication)を行っている。

<http://www.medsafe.govt.nz/Projects/B2/2013/diclofenac-cardio.asp>

薬剤情報

◎Diclofenac〔ジクロフェナクナトリウム, Diclofenac Sodium(JP), NSAID〕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