

医薬品安全性情報 Vol.11 No.26 (2013/12/19)

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)】

- 低分子ヘパリン: 脊柱内出血と麻痺のリスク低減のための勧告2
- OTC 外用殺菌消毒剤: 感染リスク低減のため添付文書とパッケージの変更を要請5
- 心臓核医学検査用の regadenoson[‘Lexiscan’]および adenosine[‘Adenoscan’]: まれであるが重篤な心臓発作と死亡のリスクに関する警告9
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2013 年 10 月)12

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2013 年 10 月 7～10 日 PRAC 会議での採択分16

【EU EC (European Commission)】

- 欧州抗生物質啓発デー: カルバペネム耐性菌による感染症が欧州でさらに拡大20

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.26 (12/19) R01

【 米FDA 】

●低分子ヘパリン: 脊柱内出血と麻痺のリスク低減のための勧告

Low Molecular Weight Heparins: Drug Safety Communication - Recommendations to Decrease Risk of Spinal Column Bleeding and Paralysis

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日: 2013/11/06

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm373918.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM373735.pdf>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

FDAは医療従事者に対し、enoxaparinなどの抗凝固薬を使用している患者では脊髄カテーテルの挿入・抜去を行うタイミングを慎重に検討すること、また硬膜外手術や腰椎穿刺などで脊髄注射を行った後に脊柱内出血やそれによる麻痺が生じるリスクを低減するため、カテーテル抜去後に抗凝固薬を投与するまでしばらく時間をおくことを勧告している。タイミングに関するこの新たな勧告は、硬膜外血腫や脊髄血腫のリスク低減を目的とし、抗凝固薬の低分子ヘパリン(enoxaparin [‘Lovenox’], そのジェネリック製品, および類似製品)の添付文書に追加される予定である。



◇背景

硬膜外血腫や脊髄血腫は、脊髄手術時のenoxaparinのリスクとして知られており、enoxaparin [‘Lovenox’]とそのジェネリック製品の添付文書には、「枠組み警告」と「警告および使用上の注意」の項にすでに記載されている。しかし、依然としてこれらの重篤な有害事象が発生している(「データの要約」参照)。FDAはこの安全性懸念に対処するため、[‘Lovenox’]の製造業者であるSanofi-Aventis社と共同でこのリスクを詳細に評価し、[‘Lovenox’]の添付文書の「警告および使用上の注意」の項を改訂してタイミングに関する上記の新たな勧告を追加する作業に取り組んでいる。Enoxaparinのジェネリック製品や他の低分子ヘパリン製品も、添付文書に同様の改訂が行われる予定である。

すべての抗凝固薬には、硬膜外・脊髄麻酔や腰椎穿刺の施行時に使用した場合、脊髄出血を引き起こすリスクがあることに留意することが重要である。他の抗凝固薬についても添付文書の改訂が必要かを判断するため、FDAは引き続き安全性を評価している。

◇勸告

硬膜外・脊髄麻酔や脊椎穿刺を施行する医療従事者や医療機関は、術前チェックリストの一環として患者の抗凝固薬使用の有無を確認し、カテーテルの挿入・抜去の時期を考慮してenoxaparin投与の適切なタイミングを特定すべきである。出血のリスクを低減するため、抗凝固薬の用量と排出半減期をともに考慮すること。

- 深部静脈血栓症などの発症抑制のため予防用量のenoxaparinを投与した場合、少なくとも12時間空けて脊髄カテーテルの挿入・抜去を行うべきである。予防より高用量のenoxaparin(1 mg/kgを1日2回、または1.5 mg/kgを1日1回)で治療を受けた患者では、さらに長時間(24時間)空けるよう考慮することが適切である。
- カテーテル抜去後にenoxaparinを投与する場合は通常、4時間以上空けるべきである。いずれの場合も、ベネフィット/リスク評価の際、脊髄カテーテルの挿入・抜去のタイミングや患者のリスク因子を考慮して、血栓症と出血リスクの両方を検討すべきである。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

['Lovenox']の製造業者であるSanofi-Aventis社は、1992年7月20日(['Lovenox']がFDAに承認された1993年3月29日より前)～2013年1月31日に、血栓予防薬としての['Lovenox']と硬膜外・脊髄麻酔、または脊椎穿刺に関連した脊髄血腫と硬膜外血腫の症例170件をFDAに報告した。FDAはこれらの報告をレビューし、脊髄血腫または硬膜外血腫の確定診断が下されていた症例(CT, MRI, 臨床症状/徴候, 手術所見による)、または脊髄・硬膜外麻酔、脊椎穿刺、硬膜外麻酔について明確な記載のある症例を100件見出した。

その100件のうち、脊髄血腫または硬膜外血腫の主なリスク因子の報告数を表に示す。

リスク因子*	N
患者が有する因子	
女性	72
高齢(65歳以上)	70
脊髄または脊柱の異常	20
出血リスクの高い患者†	47
腎機能不全	7
麻酔に関する因子	
外傷性針/カテーテルの挿入	26
硬膜外麻酔術	54
['Lovenox']投与中の脊髄カテーテル留置	36

[‘Lovenox’]投与に関する因子	
手術直前の投与(12時間未満)	5
手術中の投与	7
術後早期の投与(12時間未満)	17
留置カテーテルの抜去に近い時点での投与(12時間未満)	1
1日2回の投与(1日1回の投与との比較)	48
添付文書記載の用量より高用量の[‘Lovenox’]投与	1
止血に影響する医薬品(抗血小板薬, 抗凝固薬, NSAIDなど)の併用	43

* 症例1件の報告につき2つ以上のリスク因子が記載されていた場合がある。

† 出血リスクを高める患者特性: 高血圧, 悪性疾患, 外傷後または手術後, 関節リウマチ, クローン病, 抗凝固薬使用中の慢性心房細動, 胃腸出血など。

関連情報

・FDAのenoxaparin[‘Lovenox’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm373741.htm>

薬剤情報

©Enoxaparin sodium〔エノキサパリンナトリウム, 低分子量ヘパリン, 静脈血栓症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.26 (12/19) R02

【 米FDA 】

●OTC 外用殺菌消毒剤:感染リスク低減のため添付文書とパッケージの変更を要請

FDA requests label changes and single-use packaging for some over-the-counter topical antiseptic products to decrease risk of infection

Drug Safety Communication

通知日:2013/11/13

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM374870.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm374711.htm>

FDAは、一部のOTC外用殺菌消毒剤について、安全な使用を促進するため、添付文書とパッケージの変更を要請している。手術前または注射前の皮膚消毒が適応の消毒剤を原因とする感染症が、頻回ではないものの継続的に報告されており、FDAがそれらの症例を評価した結果にもとづき要請したものである。外用殺菌消毒剤は、手術前または注射前に患者の皮膚の菌数を減少させるため適正に使用した場合、安全で効果的な製品である。しかし、外用殺菌消毒剤の汚染はほとんどの場合、消毒剤の使用時に微生物が混入して生じる。したがって、医療従事者と患者は、感染リスク低減のため、添付文書の指示にすべて従うべきである。

外用殺菌消毒剤の不適切な使用による感染リスクの低減と、消毒剤の使用時における微生物汚染リスクの低減を促進するため、FDAは製造業者に対し、手術前または注射前の皮膚消毒を適応とする消毒剤を単包化するよう要請している。単包化された消毒剤は、1人の患者で1回のみ使い切りとすべきである。また、FDAは医療従事者と患者に対し、消毒剤を開封した後に希釈しないよう勧告する。1回使用した後は、塗布に用いた綿棒等 (applicator) と使い残した消毒剤を廃棄すべきである。

また、製造工程で起こり得る汚染について重要な情報を使用者に提供するため、FDAは製造業者に対し、添付文書を自主的に改訂して外用殺菌消毒剤が滅菌製剤 (“sterile”) か非滅菌製剤 (“nonsterile”) かを明記するよう要請している。明記することで、外用殺菌消毒剤の使用に際し、医療従事者が十分な情報にもとづく意思決定を行うのに役立つとFDAは考えている。外用殺菌消毒剤は滅菌製剤として製造するよう求められてはいないため、製造工程で微生物に汚染されるおそれがある。ラベリングに滅菌製剤と明示されている場合、考えられるすべての微生物を除去する処理が製造工程で行われたことを示す。

しかし、滅菌工程で製造された外用殺菌消毒剤であっても、使用時に適切な注意が払われなかった場合は汚染される可能性がある。医療従事者と患者は、感染リスク低減のため、添付文書の指示にすべて従うべきである。添付文書に非滅菌製剤と明記されていた場合、製造工程で滅菌処理が行われなかったことを意味するのであり、製品に有害な微生物が混入していることを意味しているわけではない。どの外用殺菌消毒剤も、FDAのcGMP^Aに準拠して製造するよう求められている。

^A Current Good Manufacturing Practice: 医薬品の製造管理および品質管理に関する現行基準

cGMPには、医薬品の製造、加工、パッケージの方法、施設、および管理についての最低要件が記載されている。

どの外用殺菌消毒剤も、必ず添付文書の指示に従って使用すべきである。医療従事者は、手術後または注射後に発生した感染の原因を特定する際、これらの外用殺菌消毒剤も感染源になり得ると考えるべきである。これまでに、汚染された外用殺菌消毒剤に関連したアウトブレイクのためリコールされた製品がある（「データの要約」参照）。注射部位の限局性感染にとどまった例から、死亡に至った全身性の感染まで報告されている。

FDAはこの安全性問題の評価を継続し、必要に応じて追加措置を取る予定である。評価活動の一環として2012年12月12日に公聴会を開き、手術前または注射前の皮膚消毒を適応とする消毒剤について、微生物汚染の対策に関するコメントを収集した。またFDAは、外用殺菌消毒剤の汚染リスクに関する意識を高めるため、*New England Journal of Medicine*誌に寄稿した¹⁾。

この安全性問題について具体的情報を提供するため、Q&Aも作成した^B。

◇外用殺菌消毒剤について

- OTC外用殺菌消毒剤は、手術前または注射前に皮膚の菌数を減少させるため、添付文書の指示に従って用いられる。
- よく用いられている製品は、イソプロピルまたはエチルアルコール、ポビドンヨード、ポロキサマー・ヨード、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジンなどを含有し、単剤で、またはアルコールを配合して用いられる。
- 溶液、スワブ、溶液に浸漬したパッド、溶液を含浸させた綿棒等として販売されている。
- 現在、使いきりタイプの単包製品と、単包装でない複数回使用タイプの製品とがある。

◇医療従事者向け追加情報

- OTC外用殺菌消毒剤は滅菌製剤として製造するよう求められていないため、製造時または使用時に微生物により汚染されるおそれがある。
- 外用殺菌消毒剤は、適正に使用した場合、手術前または注射前の患者の皮膚消毒用として安全で有効な製品である。
- 患者の感染リスクを低減するため、外用殺菌消毒剤は必ず添付文書の指示通り使用すること。
- 手術前または注射前に用いる外用殺菌消毒剤の単包製品は、1人の患者に1回のみ使い切りとすべきである。1回使用した後は、消毒剤の塗布に用いた綿棒等と使い残した消毒剤を廃棄すべきである。
- 外用殺菌消毒剤は、開封後に希釈すべきではない。
- すべての外用殺菌消毒剤は、cGMPに準拠して製造するよう求められている。cGMPは製造業者に対し、滅菌工程で製造されていない消毒剤については、好ましくない微生物が混入し

^B <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm374838.htm>

ないよう適切な手段を講ずるよう求めている。

- 手術後または注射後に発生した感染の原因を特定する際、外用殺菌消毒剤も感染源になり得ると考えるべきである。
- 外用殺菌消毒剤に関する有害事象は、FDA MedWatchプログラム^Cに報告すること。

◇データの要約

外用殺菌消毒剤の汚染に関連したアウトブレイクが、医学文献に記載され、米国疾病管理予防センター (CDC)^Dへも報告されている²⁻⁴。臨床感染症もFDAに報告されており、その結果一部の製品はリコールされた。注射部位の限局性感染にとどまった例から、死亡例に至った全身性の感染まで報告されている。FDAは死亡4例、創傷感染5例、腹膜炎7例、化膿性関節炎10例、留置カテーテルの交換を要した例14例、注射部位感染16例、および菌血症32例の報告をレビューした。これらの感染症は、汚染された消毒剤が原因であったことが確認されている。原因となった製品は、アルコール、ヨウ素製剤、グルコン酸クロルヘキシジン、四級アンモニウム製品など、いずれもよく用いられている殺菌成分を含有していた。アウトブレイクに関与した微生物は、*Bacillus cereus* (セレウス菌)、*Burkholderia cepacia*、*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌)、*Achromobacter xylosoxidans*、*Ralstonia pickettii*、*Serratia marcescens* (セラチア菌)、*Mycobacterium abscessus*などであった¹。

FDAは、外用殺菌消毒剤の汚染が起こり得る2通りのメカニズムを認識している。一般的と考えられるのは外因性の汚染で、使用時に消毒剤に微生物が混入する場合である。汚染された水で消毒剤を希釈した場合、取扱い時に適切な無菌操作を行わなかった場合、消毒液を非無菌状態で保管していた場合などがある。もう1つは内因性の汚染で、製造工程で汚染が起こる場合である。内因性汚染の例では、製薬用水や、滅菌されていない製造環境から微生物が分離同定されている。製造工程で微生物が混入した場合、微生物は生残して増殖する可能性がある。

文献

- 1) Chang CY, Furlong L-A. Microbial stowaways in topical antiseptic products. *N Engl J Med* 2012;367:2170-3.
- 2) Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE. Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4217-24.
- 3) Contamination of alcohol prep pads with *Bacillus cereus* group and *Bacillus* species — Colorado, 2010. *MMWR Morb Wkly Rep* 2011;60:347.
- 4) Allergy injection-associated *Mycobacterium abscessus* outbreak — Texas, 2009 (<http://idsa.confex.com/idsa/2010/webprogram/Paper2955.html>)

^C <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^D Centers for Disease Control and Prevention

薬剤情報

- ◎Poloxamer〔ポロキサマー 188, Poloxamer – 188(JAN), 界面活性剤(非イオン性界面活性剤: ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール)〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Iodine〔ヨウ素(JP), 殺菌消毒剤〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ※本文中のポロキサマー・ヨード(Poloxamer iodine)はiodineにpoloxamerを加えた外用殺菌消毒剤
- ◎Isopropanol〔Isopropyl alcohol(USAN), {イソプロパノール, Isopropanol}(JP), 外用殺菌消毒剤〕
国内: 発売済 海外: 発売済
※IsopropanolはINNではなく, WHOのATC分類による。
- ◎Ethanol〔エタノール(JP), 殺菌消毒剤〕国内: 発売済 海外: 発売済
※EthanolはINNではなく, WHOのATC分類による。
- ◎Povidone-Iodine〔ポビドンヨード(JP), 殺菌消毒剤〕国内: 発売済 海外: 発売済
※Povidone-IodineはINNではなく, BAN, WHOのATC分類による。
- ◎Benzalkonium chloride〔ベンザルコニウム塩化物(JP), 外用殺菌消毒剤〕国内: 発売済 海外:
発売済
- ◎Benzethonium chloride〔ベンゼトニウム塩化物(JP)〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Chlorhexidine〔{クロルヘキシジジングルコン酸塩, Chlorhexidine gluconate}(USAN, JAN) {クロ
ルヘキシジン塩酸塩, Chlorhexidine Hydrochloride}(USAN, JP), 殺菌消毒剤口内炎・歯周炎
治療剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.26 (12/19) R03

【 米FDA 】

- 心臓核医学検査用の regadenoson[‘Lexiscan’]および adenosine[‘Adenoscan’]:まれであるが重篤な心臓発作と死亡のリスクに関する警告

FDA warns of rare but serious risk of heart attack and death with cardiac nuclear stress test drugs Lexiscan (regadenoson) and Adenoscan (adenosine)

Drug Safety Communication

通知日:2013/11/20

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM375668.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm375654.htm>

(抜粋)

FDAは医療従事者に対し、心臓核医学検査用の薬剤であるregadenoson[‘Lexiscan’]とadenosine[‘Adenoscan’]の使用に伴う、まれであるが重篤な心臓発作および死亡のリスクについて警告している。FDAは、これらの重篤な事象を反映させた添付文書の改訂を承認し、両薬の推奨用法を変更した。医療従事者は、不安定狭心症や心血管不安定の徴候・症状のある患者には、両薬の使用を避けるべきである。重篤な心血管系有害反応が生じるリスクが特に高いと考えられるためである。

Regadenoson[‘Lexiscan’]とadenosine[‘Adenoscan’]は、十分な運動負荷をかけられない患者に対する心臓核医学検査での使用を適応として、FDAの承認を受けている。[‘Lexiscan’]と[‘Adenoscan’]は、冠動脈疾患の診断に用いられる。冠動脈を拡張させて血流を増加させることにより、冠動脈の狭窄や閉塞の特定に役立つ。[‘Lexiscan’]や[‘Adenoscan’]を使用すると、血液は狭窄や閉塞のない正常な動脈へ優先的に流れ、閉塞のある動脈では血流が減少することがある。場合によっては、この血流減少により、致死性となり得る心臓発作が生じることがある。

[‘Lexiscan’]と[‘Adenoscan’]の添付文書の「警告および使用上の注意」の項にはすでに、これらの薬剤の使用に伴う心臓発作と死亡のリスクについて記載されている。しかし、最近、FDAの有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベースと医学文献^{1,2)}で、重篤な有害事象が報告されたことが契機となり(「データの要約」を参照)、推奨用法の変更を盛り込んだ添付文書改訂を承認することとなった。有害事象の中には、不安定狭心症や心血管不安定など、急性心筋虚血の徴候・症状のある患者での症例もあった。[‘Lexiscan’]または[‘Adenoscan’]の投与時には、心臓蘇生装置と熟練したスタッフを配置すべきである。現時点では、データが限られているため、[‘Lexiscan’]と[‘Adenoscan’]とで心臓発作や死亡のリスクに相違があるか判断することはできない。

医療従事者と患者は、疑問や懸念があれば話し合うよう、FDAは推奨する。

^A FDA Adverse Event Reporting System

◇Regadenoson[‘Lexiscan’]とadenosine[‘Adenoscan’]について

- [‘Lexiscan’]または[‘Adenoscan’]は、十分な運動負荷をかけられない患者での心臓核医学検査で、静脈内投与される。薬剤により冠動脈が拡張して血流が増加するため、冠動脈閉塞の特定に役立つ。

◇データの要約

FDAは、FAERSデータベースと医学文献をレビューし、regadenoson[‘Lexiscan’]とadenosine[‘Adenoscan’]の使用に関連した心筋梗塞(MI)^Bおよび原因を問わない死亡の症例について調べた。[‘Lexiscan’]についてはFAERSの2008年6月24日～2013年4月10日のデータを、[‘Adenoscan’]については1995年5月18日～2013年4月10日のデータを解析した(それぞれ、各薬剤の販売開始日からの期間)。

[‘Lexiscan’]と[‘Adenoscan’]の両方について、MI、および原因を問わない死亡の症例を特定した。FAERSデータベースには、[‘Lexiscan’]投与後に発生したMIが26例、死亡29例、[‘Adenoscan’]投与後に発生したMIが6例、死亡27例が記載されていた。報告には、死亡またはMIの発生時期が常に明記されていたわけではなかったが、明記されていた症例では、死亡またはMIは[‘Lexiscan’]または[‘Adenoscan’]の投与後6時間以内に発生する傾向がみられた。[‘Lexiscan’]または[‘Adenoscan’]を運動負荷試験時に投与した場合に発生した死亡例も少数あったが、この適応はFDAの承認を受けていない。

死亡に関連した有害事象で特に多かったものは、[‘Lexiscan’]の場合、心停止、MI、意識消失、呼吸停止、心電図ST低下、肺水腫、および心室細動で、[‘Adenoscan’]の場合、心肺停止、呼吸困難、心停止、呼吸停止、および心室性頻脈であった。

市販後報告の件数は時とともに変化するため、[‘Lexiscan’]と[‘Adenoscan’]のいずれについても、真の症例発生割合を反映してはいないと考えられる。有害作用が報告されるか否かには多くの要因が影響する可能性があり、薬剤の販売期間をはじめとして、添付文書にその有害作用が記載されているか、有害事象や安全性懸念がどの程度周知されているかなどが影響する。特に[‘Lexiscan’]と[‘Adenoscan’]の両方については、患者曝露数の相違や、薬剤選択に影響する可能性のある心臓のリスク因子の相違により、[‘Adenoscan’]については販売期間が長いことにより、解析が複雑になっている。

◇医学文献のレビュー

医学文献のレビューからも、[‘Lexiscan’]の使用に関連したMIの報告症例が2例特定された^{1,2)}。しかし、医学文献として公表された研究で、[‘Lexiscan’]の使用に伴う心血管系有害事象が[‘Adenoscan’]に比べて多いという報告はなかった³⁻⁷⁾。

^B myocardial infarction

文 献

- 1) Shah S, Parra D, Rosenstein RS. Acute myocardial infarction during regadenoson myocardial perfusion imaging. *Pharmacotherapy* 2013;33:90-5.
- 2) Hsi DH, Marreddy R, Moshiyakhov M, Luft U. Regadenoson induced acute ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary thrombosis. *J Nucl Cardiol* 2013;20:481-4.
- 3) Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol* 2007;14:645-58.
- 4) Thomas GS, Thompson RC, Miyamoto MI, Ip TK, Rice DL, Milikien D, et al. The RegEx trial: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled pilot study combining regadenoson, a selective A_{2A} adenosine agonist, with low-level exercise, in patients undergoing myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2009;16:63-72.
- 5) Cavalcante JL, Barboza J, Ananthasubramaniam K. Regadenoson is a safe and well-tolerated pharmacological stress agent for myocardial perfusion imaging in post-heart transplant patients. *J Nucl Cardiol* 2011;18:628-33.
- 6) Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR, Khandhar S, Gulati V, Schindler JT, et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1085-92.
- 7) Arumugham P, Figueredo VM, Patel PB, Morris DL. Comparison of intravenous adenosine and intravenous regadenoson for the measurement of pressure-derived coronary fractional flow reserve. *Euro Intervention* 2013;8:1166-71.

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.22 (2013/10/24), Vol.9 No.13 (2011/06/23)

薬剤情報

◎Regadenoson〔アデノシンA_{2A}受容体作動薬, 心臓疾患診断補助剤〕海外: 発売済

◎Adenosine〔アデノシン, アデノシン受容体作動薬, 心臓疾患診断補助剤〕国内: 発売済 海外:
発売済

※AdenosineはINNではなくWHOのATC分類による。

Vol.11 (2013) No.26 (12/19) R04

【 米 FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2013 年 10 月)

2013 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—October

FDA MedWatch

通知日:2013/11/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm373523.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), PI (Patient Information): 患者用情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Entereg (alvimopan) Capsules	○		○	○	○	
Lovenox (enoxaparin sodium) injection	○		○	○		
Modicon (norethindrone/ethinyl estradiol)	○	○	○	○		
Ofirmev (acetaminophen) Injection	○		○	○		
Ortho-Cept (desogestrel/ethinyl estradiol)	○	○	○	○		
Ortho-Cyclen (norgestimate/ethinyl estradiol)	○	○	○	○		
Ortho Novum (norethindrone/ethinyl estradiol)	○	○	○	○		
Ortho Tri-Cyclen (norgestimate/ethinyl estradiol)	○	○	○	○		
Altace (ramipril) Capsules		○	○	○		
Amerge (naratriptan hydrochloride) tablets		○	○	○		
Climara (estradiol) transdermal system and Climara Pro (estradiol/levonorgestrel) transdermal system		○	○	○		
Diovan (valsartan) Capsules		○	○	○		
Eovist (gadoxetate disodium) Injection		○	○	○		
Exelon (rivastigmine tartrate) capsules and oral solution		○	○	○	○	

^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
Gadavist (Gadobutrol) Injection		○	○	○		
Glucovance (Glyburide and Metformin HCl) tablets		○		○		
Glynase PresTab (micronized glyburide) tablets		○		○		
Incivek (telaprevir) tablets		○		○		
Lopid (gemfibrozil) Capsules		○	○	○		
Lysteda (tranexamic acid) Tablets		○	○	○		
Magnevist (gadopentetate dimeglumine) Injection and Magnevist Pharmacy Bulk Package Injection		○				
Menostar (estradiol) transdermal system		○	○	○		
Micronase (glyburide) tablets		○		○		
Relpax (eletriptan hydrobomide) tablets		○	○	○		
Revia (naltrexone HCl) tablets		○	○	○	○	
Savella (milnacipran HCl) Tablets		○	○	○		
Actemra (tocilizumab) injection			○	○		
Atripla (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets <i>*tenofovir label update</i>			○	○	○	
Complera (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets <i>*tenofovir label update</i>			○	○	○	
Exjade (deferasirox) tablets, for oral suspension			○	○	○	
Fioricet with Codeine (butalbital, acetaminophen, caffeine, and codeine phosphate) Capsules			○			
Gleevec (imatinib mesylate) Tablets			○	○		
Juvisync (sitagliptin phosphate and simvastatin) tablets <i>*Simvastatin Interaction with Lomitapide</i>			○	○		
Lantus (insulin glargine [rDNA origin] injection) solution			○	○		
Livalo (pitavastatin) Tablets			○	○		
Lupron Depot (leuprolide acetate for depot suspension) and Lupaneta Pack (leuprolide acetate for depot suspension; norethindrone acetate tablets)			○	○		PI
NuvaRing (etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring)			○	○		

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Stribild (elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate) fixed dose combination tablets <i>*tenofovir label update</i>			○	○	○	
Truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) tablets <i>*tenofovir label update</i>			○	○	○	
Ultracet (tramadol HCl/acetaminophen) Tablets			○			
Viread (tenofovir disoproxil fumarate) tablets and oral powder <i>*tenofovir label update</i>			○	○	○	
Vytorin (ezetimibe/simvastatin) Tablets <i>*Simvastatin Interaction with Lomitapide</i>			○	○		
Xalkori (crizotinib) capsules			○	○		
Zaltrap (ziv-aflibercept) Injection			○	○		
Zocor (simvastatin) Tablets <i>*Simvastatin Interaction with Lomitapide</i>			○	○		
Zuplenz (ondansetron) oral soluble film			○	○		
Accupril (quinapril hydrochloride) Tablets				○		
Accuretic (quinapril hydrochloride/HCTZ) Tablets				○		
Amaryl (glimepiride) tablets				○		
Diabeta (glyburide) tablets				○		
Glucotrol (glipizide) tablets				○		
Glucotrol XL (glipizide) Extended Release tablets				○		
Isentress (raltegravir) film-coated tablets and chewable tablets				○		
Metaglip (glipizide/metformin hydrochloride fixed-dose combination) tablets				○		
Monodox (doxycycline monohydrate) capsules				○	○	
Nizoral (ketoconazole) 2% shampoo				○		
Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension (albumin-bound))					○	
Kineret (anakinra) for injection					○	
Namenda (memantine hydrochloride) tablets					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Nexavar (sorafenib tosylate) tablets					○	
Nucynta (tapentadol) immediate-release tablets					○	
Sabril (vigabatrin) tablet and powder for oral solution					○	
Seroquel (quetiapine fumarate) tablets					○	
Seroquel XR (quetiapine fumarate) Extended-Release tablet					○	
Uvadex (methoxsalen) Sterile Solution					○	
Valium (diazepam) Tablets					○	
Vesicare (solifenacin succinate) tablets					○	
Xenical (orlistat) capsules				○	○	PI

参考情報

**tenofovir label update*

Tenofovir 含有の HIV 治療薬に関する警告を含む表示改訂

**Simvastatin Interaction with Lomitapide*

Simvastatin と lomitapide との相互作用に関する警告を含む表示改訂

(lomitapide: 家族性高コレステロール血症ホモ接合型患者に対する治療薬)

Vol.11 (2013) No.26 (12/19) R05

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2013 年 10 月 7～10 日 PRAC 会議での採択分
PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 7-10 October 2013

通知日:2013/11/05

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/11/WC500153952.pdf

(Web掲載日:2013/11/18)

(抜粋)

この資料は、2013年10月7～10日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要を示している。

中央審査方式での承認医薬品については、この概要の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの総会(2013年10月21～24日)で同意を得ており、変更(variation)についてはCHMPによる評価が行われる予定である。各国レベルでの承認の場合、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されているかについて、各加盟国の関係当局が監督する責務がある。

1. 製品情報改訂の勧告

1.1. Boceprevir, indinavir, quetiapine—プロテアーゼ阻害薬とquetiapineとの薬物相互作用

有効成分[‘商品名’]	Boceprevir[‘Victrelis’], Indinavir[‘Crixivan’]
承認方式	中央審査方式
PRACの担当者(rapporteur)	フランス
採択日	2013年10月10日

背景^B

Boceprevirは、遺伝子型1の慢性C型肝炎感染の治療を適応とするプロテアーゼ阻害薬で、治療歴がないか以前の治療が奏効しなかった代償性肝疾患の成人に対し、ペグインターフェロン α およびribavirinとの併用で用いられる。

勧告

Lopivir/ritonavir^Cとquetiapineとの薬物相互作用により深い昏睡に至った可能性のある症例があること、quetiapineとチトクロームP450(CYP)3A4を強力に阻害する薬剤(HIVプロテアーゼ阻害薬やHCVプロテアーゼ阻害薬など)との相互作用が重大であること、および

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 背景のみ PRAC Minutes of the 10-13 June 2013 meeting を参照した。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/07/WC500146567.pdf

^C HIV プロテアーゼ阻害薬

quetiapine含有製品の製品概要(SmPC)^Dにはプロテアーゼ阻害薬の併用が禁忌である旨が既に記載されていることから、PRACは、[‘Crixivan’]と[‘Victrelis’]のMAH(製造販売承認取得者)からの回答を検討した上で、プロテアーゼ阻害薬すべての製品情報を改訂し、quetiapineとの併用が禁忌であることを記載すべきとの勧告を継続する。したがって、[‘Crixivan’]と[‘Victrelis’]のMAHは、製品情報改訂のための変更申請を1カ月以内にEMAに提出すること。

1.2. Doxycycline—光線性爪甲離床症

有効成分[‘商品名’]	Doxycycline
承認方式	非中央審査方式
PRACの担当者(rapporteur)	英国
採択日	2013年10月10日

背景^E

Doxycyclineは、本剤に感受性のあるグラム陽性菌、グラム陰性菌およびその他の特定の微生物による様々な感染症の治療に用いられる抗生物質である。

Doxycycline含有薬は、1960年代の初回承認時以降広く使用されている。

通常のシグナル検出の実施中に、オランダで報告された12症例にもとづき、オランダにより光線性爪甲離床症のシグナルが特定された。英国はdoxycycline含有製品のシグナル検出活動の主導的な加盟国(lead member state)として、このシグナルにはPRACによる初回解析と優先順位付けが必要であることを確認した。

勧告

PRACは、EU内のdoxycycline含有製品の製品情報の一部に既に記載されている情報と症例報告中の情報を検討した。製品情報4.8項に光線性爪甲離床症に関してまだ記載のない製品については、MAHが記載追加のための変更申請を2カ月以内に各国関係当局に提出すること。

1.3. Efavirenz, emtricitabine/efavirenz/tenofovir—Ginkgo biloba (イチョウ)との相互作用

有効成分[‘商品名’]	Efavirenz([‘Sustiva’][‘Stocrin’]), efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil[‘Atripla’]
承認方式	中央審査方式
PRACの担当者(rapporteur)	ポルトガル
採択日	2013年10月10日

^D Summary of Product Characteristics

^E 背景のみ PRAC Minutes of the 7-10 October 2013 meeting を参照した。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/11/WC500154424.pdf

背景^F

Efavirenzは、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)の抗ウイルス薬併用治療で用いられる非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬である。

['Sustiva']および['Stocrin'](いずれもefavirenzを含有する中央審査方式での承認薬)の使用者は、1998年(初回承認時)～2012年に全世界で180万人以上と推定される。

通常のスIGNAL検出の実施中に、文献で公表された2症例にもとづき、Ginkgo biloba(イチョウ)との相互作用のSIGNALがEMAにより特定された。担当者(rapporteur)は、このSIGNALにはPRACによる初回解析と優先順位付けが必要であることを確認した。

勧告

EfavirenzとGinkgo biloba抽出物との相互作用を示唆する2件の公表された症例報告およびMAHからの回答のレビューにもとづき、PRACは、efavirenzとGinkgo biloba抽出物との有害な薬物動態的相互作用があり得るため、efavirenz含有医薬品の製品情報にその旨を記載すべきであると依然として考えている。しかしPRACは、現時点でのエビデンスレベルおよび推定されるリスクの程度から、現段階で禁忌を設ける必要はないと認識している。

- Efavirenz含有医薬品のMAHは、製品情報改訂のための変更申請を1カ月以内にEMAに提出すること。

2. 追加データ提出の勧告

安全性SIGNALが特定されたことは、ある医薬品が、報告された有害事象を引き起こしたことを意味しているわけではない。その有害事象は、患者が有する別の疾患の症状である可能性や、患者が服用する別の医薬品が原因となった可能性がある。ある医薬品と報告された有害事象との間に**因果関係**があるか否かを確認するため、安全性SIGNALを評価する必要がある。

INN	SIGNAL	MAHに求められる対応
Aflibercept	失明	次回のPSURでの評価
Agomelatine	QT延長	次回のPSURでの評価
Amiodarone	発癌性	追加データを要請(2013年12月6日までに提出)
Azithromycin	致死的な可能性のある心臓事象	追加データを要請(2014年1月31日までに提出)
Cabazitaxel	用量が不適切となる可能性のある投薬関連過誤	追加データを要請(2013年11月16日までに提出)および医療従事者向け通知を要請
Cefuroxime (前房内投与)	眼の炎症および黄斑浮腫	次回のPSURでの評価
Clarithromycin	心血管事象	次回のPSURでの評価

^F 背景のみ PRAC Minutes of the 13-16 May 2013 meeting を参照した。(訳注)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf

Etanercept	神経膠芽細胞腫およびその他の脳腫瘍	追加データを要請(2013年12月6日までに提出)
Exenatide; liraglutide	胆嚢炎および胆石症	次回のPSURでの評価
Gabapentin	低血糖症	次回のPSURでの評価
Mefloquine	永続する可能性のある神経学的(前庭の)副作用	追加データを要請(2013年12月6日までに提出)
Orlistat	HAART療法 ^G との薬物動態的相互作用(吸収における)によるHAARTの効果喪失	追加データを要請—質問リストへの回答(2013年11月22日までに提出)
Quetiapine	大うつ病患者での自殺傾向	追加データを要請(2013年12月31日までに提出)
Tapentadol	自殺念慮	追加データを要請(2013年11月9日までに提出)

3. その他の勧告

INN	シグナル	MAHに求められる対応
Adalimumab; infliximab	神経膠芽細胞腫およびその他の脳腫瘍	利用可能なエビデンスからは因果関係は支持されていない。PRACは、PSURを通じて通常のレビューを行うよう勧告した。
Fondaparinux	ヘパリン起因性血小板減少症	利用可能なエビデンスからは因果関係は支持されていない。また現行の製品情報には本件について十分な記載がある。さらに規制措置を行う必要はない。

いずれの表でも、ワクチンに関するシグナルは除いた。(訳注)

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.23 (2013/11/07)

^G highly active antiretroviral therapy (高活性抗レトロウイルス療法)

Vol.11 (2013) No.26 (12/19) R06

【 EU ECDC 】

●欧州抗生物質啓発デー:カルバペネム耐性菌による感染症が欧州でさらに拡大

European Antibiotic Awareness Day: Rates of carbapenem-resistant infections continue to increase in Europe

News

通知日:2013/11/15

http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?List=8db7286c%2Dfe2d%2D476c%2D9133%2D18ff4cb1b568&ID=906&RootFolder=%2Fen%2Fpress%2Fnews%2FLists%2FNews&Source=http%3A%2F%2Fecdc%2Eeuropa%2Eeu%2Fen%2Fpress%2Fnews%2FPages%2FNews%2Easpx&Web=86661a14%2Dfb61%2D43e0%2D9663%2D0d514841605d

欧州疾病予防管理センター (ECDC)^Aは、第6回欧州抗生物質啓発デー^{B,*1}にあたり、EU全体での抗生物質耐性に関する最新データを発表している。データによれば、カルバペネム耐性菌による感染症が著しく拡大している。カルバペネム系薬は医療関連感染症の治療で最終選択肢として用いられる抗生物質クラスである。カルバペネムに耐性の*Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌)による血流感染症の割合は2009年～2012年に増加し、5カ国(ほとんどが南欧)で5%を超えている(図2)。新たに生じた重大な懸念はカルバペネム耐性*Acinetobacter*属菌の出現・拡大で、データを報告した18カ国のうちの8カ国で25%を超えている(図3)。このため、*Acinetobacter*感染症患者の治療選択肢は一段と重大な制約を受けている。

ECDCは、EARS-Net年次報告^{*2}とともに、カルバペネム耐性菌感染症に関して欧州38カ国で各国の専門家が行った自己評価にもとづく調査〔オランダのフローニンゲン大学医療センター (University Medical Centre in Groningen)がECDCに代わり実施〕の結果を公表している。この結果によれば、カルバペネム耐性菌による感染症は、EARS-Net(最も重度の感染、すなわち血流感染症のみ報告)が伝えた状況よりはるかに広範に拡大している。呼吸器感染、尿路感染など他の感染症も含めると、ほとんどすべての国から症例報告があり、多くの国は地域内、地域間での拡大、さらには流行状態にあると報告している。

この調査の一環として、各国の専門家は、カルバペネム耐性菌感染症のコントロールに関する全国的なガイダンス文書があるかについての報告も求められた。ガイダンス文書が作成されていたのは参加国の半数をやや超える程度であり、その大半は、アウトブレイク、地域内での拡大、あるいは流行状態を報告した国である。しかし、参加38カ国のうち17カ国はカルバペネム耐性菌感染症のコントロールに関するガイダンスをまだ作成しておらず、特にカルバペネム耐性*Acinetobacter*感染症に対処するためのガイダンスがあると報告したのは2カ国のみであった。

^A European Centre for Disease Prevention and Control

^B 6th European Antibiotic Awareness Day

11月18日の欧州抗生物質啓発デーにあたり、11月18～24日の期間に欧州40カ国以上で、「一人一人が責任者」(“Everyone is responsible”)というスローガンの下、抗生物質の慎重な使用を促す活動が繰り広げられている。ECDCは欧州以外の提携国とも協力しており、同期間に、米国、カナダ、オーストラリアでも抗生物質の慎重な使用を促すキャンペーンが行われている。

関連情報

*1: 第6回欧州抗生物質啓発デーのイベントに関する情報:

European Antibiotic Awareness Day 2013: Everyone is responsible event

http://ecdc.europa.eu/en/press/events/_layouts/forms/Event_DispForm.aspx?List=a8926334-8425-4aae-be6a-70f89f9d563c&ID=244&RootFolder=/en/press/events/Lists/Events&Source=http://ecdc.europa.eu/en/press/events/Pages/Events.aspx&Web=fdfe0e72-6ea9-486b-aceb-40bb7b009fa5

*2: EARS-Net年次報告:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>

~~~~~

◆EUにおける抗生物質耐性に関する最新データ(2013年11月)

**Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union, November 2013**

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

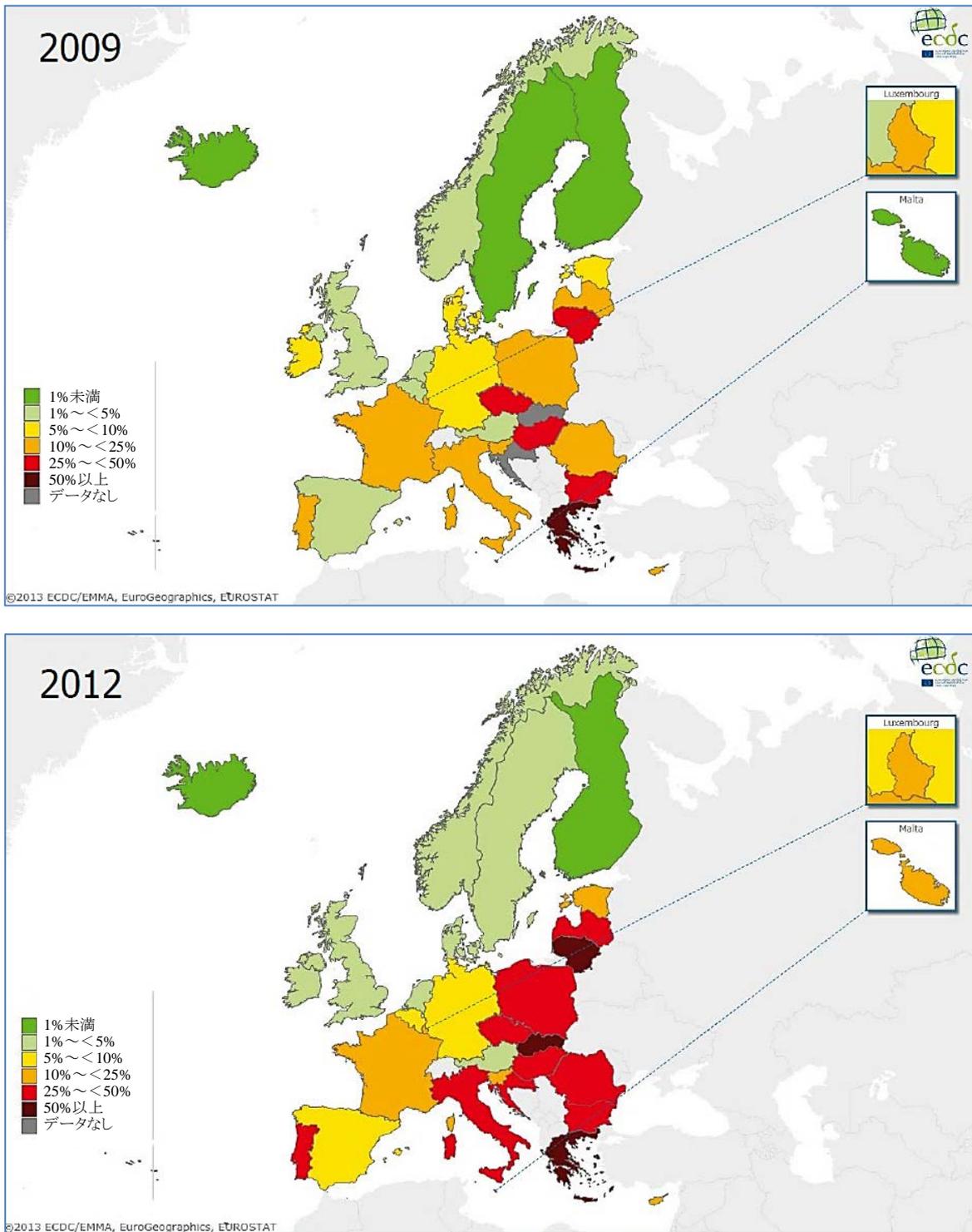


図1: 侵襲性感染症から分離された*Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌)のうち、多剤耐性菌 (第三代セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、およびアミノグリコシド系薬に耐性)の占める割合 (EU/EEA, 2009年および2012年)

*Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌)での多剤耐性は、この4年間に大幅に拡大した。多剤耐性が拡大する傾向にあるということは、これらの多剤耐性菌に感染した場合、残された治療選択肢がわずかしかないことを意味する。その1つがカルバペネム系薬であり、最後の砦となる抗生物質である。

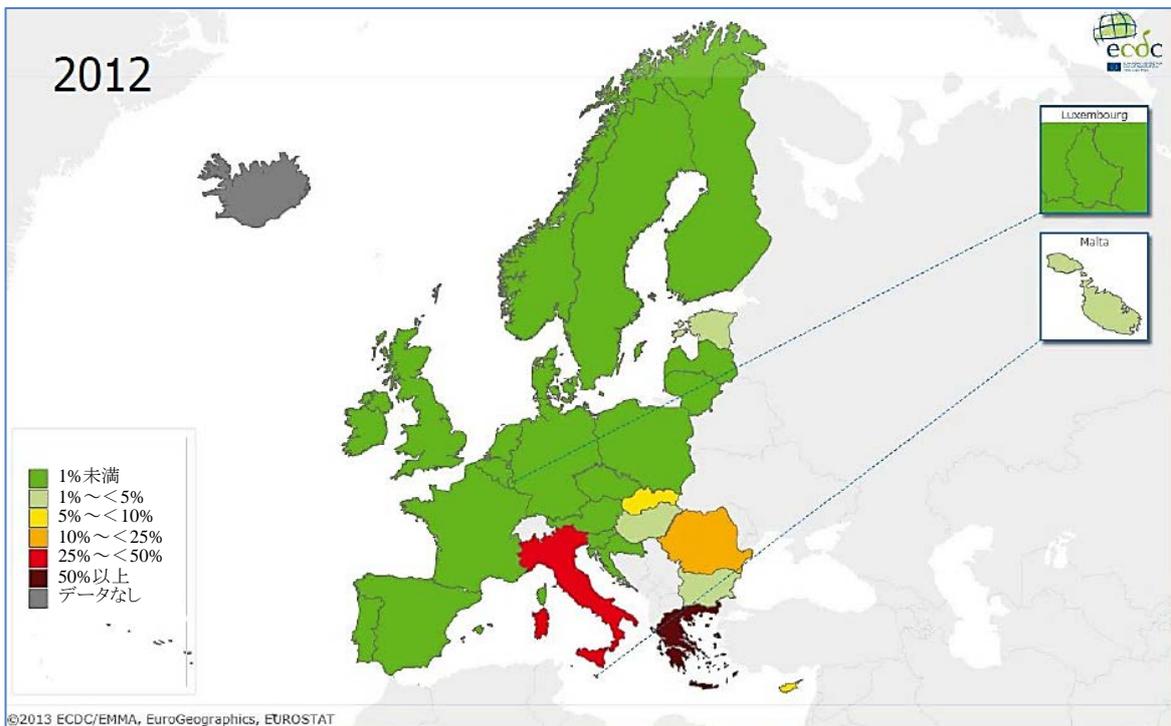
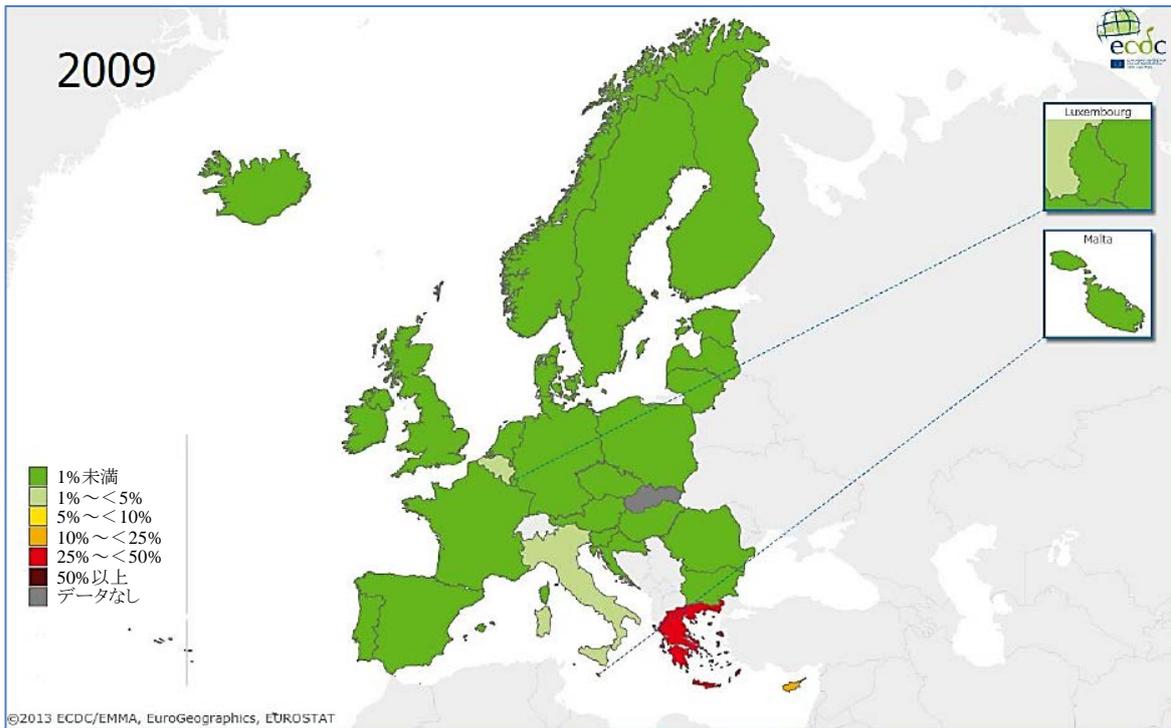


図2: 侵襲性感染症から分離された *Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌) のうち、カルバペネム耐性菌の占める割合 (EU/EEA, 2009年および2012年)

カルバペネム系薬に耐性の *Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌) による血流感染症の割合は 2009 年~2012 年に増加し、5 カ国 (ほとんどが南欧) で 5% を超えている。

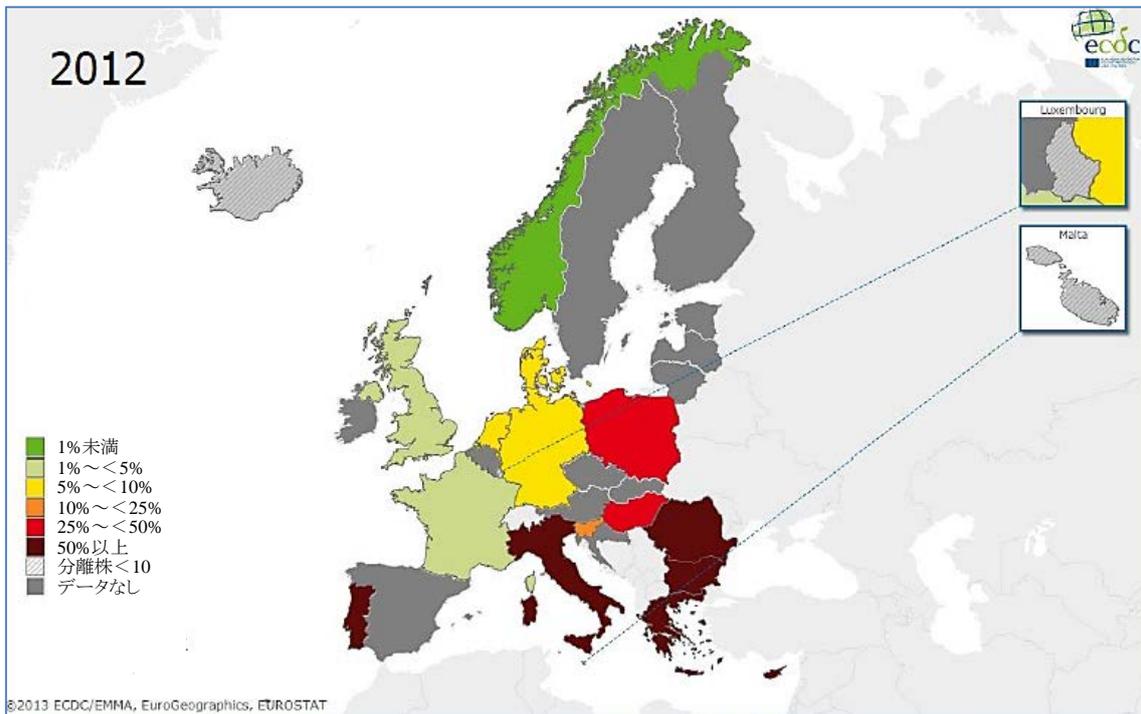


図3: 侵襲性感染症から分離された*Acinetobacter*のうち、カルバペネム耐性菌の占める割合 (EU/EEA, 2012年)

新たに生じた重大な懸念はカルバペネム耐性*Acinetobacter*属菌の出現・拡大で、データを報告した18カ国のうちの8カ国で耐性菌の割合は25%を超えている。

#### 参考情報

※米CDCは、小児での抗生物質使用を制限する新たなガイダンスを発表 (2013年11月14日付) :

<http://www.cdc.gov/media/releases/2013/p1118-get-smart.html>

※WHOの欧州抗生物質啓発デーに関する情報 (2013年11月18日付) :

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2013/11/european-antibiotic-awareness-day-2013-everyone-is-responsible>

※欧州と連携して、オーストラリアとカナダで実施された抗生物質啓発週間の情報:

[http://www.nps.org.au/bemedicinewise/antibiotic\\_resistance/antibiotic\\_awareness\\_week](http://www.nps.org.au/bemedicinewise/antibiotic_resistance/antibiotic_awareness_week)  
<http://antibioticawareness.ca/>

※EMAは2013年12月12日付で、抗生物質耐性と戦うための規制上の対策に関するワークショップ (2013年11月8日開催) のレポートを公表している。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/12/news\\_detail\\_001988.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/12/news_detail_001988.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.23 (2013/11/07), 【EU ECDC】Vol.10 No.26 (2012/12/20), Vol.9 No.26 (2011/12/22), 【WHO】Vol.8 No.19 (2010/09/16)

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子