



目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Testosterone製品: FDAが加齢に伴うtestosterone低値への使用に対し注意喚起; 心臓発作や脳卒中のリスク上昇を周知させるため製品表示改訂を要求2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2015年2月9～12日PRAC会議での採択分7

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

- Drug Safety Update Vol.8, No.7, 2015
 - Chlorhexidine 液: 未熟児での皮膚の化学熱傷のリスク9

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 36 No.1
 - Atomoxetine: レイノー現象のリスク12
 - Roxithromycin: warfarin使用患者で併用開始によりINR上昇のリスク14

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2015
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル16

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における商品名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

各国規制機関情報

Vol.13 (2015) No.07 (04/09) R01

【 米FDA 】

- **Testosterone 製品**: FDA が加齢に伴う testosterone 低値への使用に対し注意喚起; 心臓発作や脳卒中のリスク上昇を周知させるため製品表示改訂を要求

FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use

Drug Safety Communication

通知日: 2015/03/03

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436259.htm>

この情報は、2014年1月31日付FDA Drug Safety Communication^Aの更新情報である。



FDAは、処方箋薬のtestosterone製品は特定の医学的症状を原因とするtestosterone低値の男性の治療のみに承認適応があることについて、注意喚起する。加齢に伴うtestosterone低値の男性では、その症状がtestosterone低値に関連しているようであっても、testosteroneを治療に用いた場合のベネフィットと安全性は確立されていない。既承認処方箋薬のtestosterone製品^Bすべての製造業者に対し、これらの医薬品の承認適応を明確にするために製品表示を改訂するよう要求する。また製造業者に対し、testosterone使用患者では心臓発作や脳卒中のリスクが上昇する可能性があることについて表示に記載するよう要求する。特定の医学的症状を原因としたtestosterone低値の男性で、それが臨床検査で確認された場合にのみ、医療従事者はtestosteroneを処方すべきである。

Testosteroneは、精巣、下垂体、または脳の障害により性腺機能低下症となり、testosteroneが低値となった男性での補充療法のみがFDAにより承認されている。障害の例として、遺伝的な問題あるいは化学療法や感染症によるダメージにより、精巣でtestosteroneが産生されないことなどがある。しかしFDAは、加齢以外に明確な理由のないtestosterone低値の男性にも、症状緩和の目的でtestosteroneが広範に使用されていることを把握している。この用途でのベネフィットと安全性は確立されていない。

また、公表研究からのエビデンス、および諮問委員会^Cでの専門家の助言にもとづき、FDAはtestosteroneの使用に伴い心血管リスクが上昇する可能性がある結論した。これらの研究には、testosterone治療を受けている高齢男性が含まれていた。一部の研究では、testosterone治療に伴う

^A 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.12 No.05 (2014/02/27)を参照。(訳注)

^B FDA が承認している testosterone 製品については、次の URL で‘testosterone’の語で検索できる。

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

^C 下記サイトを参照:

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/ucm404895.htm>

心臓発作、脳卒中、死亡のリスク上昇を報告していたが、これらのリスク上昇がみられない研究もあった。

FDAはこれらの知見にもとづき、処方箋薬のtestosterone全製品の表示を改訂し、同薬の使用に伴う心臓発作や脳卒中のリスク上昇の可能性について記載するよう要求している。Testosterone治療の開始や継続について決定する際、医療従事者は患者にこれらのリスクについて知らせるべきである。また、既承認のtestosterone製品の製造業者に対し、これらの製品の使用者で心臓発作や脳卒中のリスクが上昇するかをより明らかにするため、よくデザインされた臨床試験を実施するよう要求している。臨床試験実施に関して製造業者が協力し合うよう奨励するが、個別での実施を希望するのであればそれも認める。

Testosterone使用患者は、次のような心臓発作や脳卒中の症状が現れた場合、直ちに医師の診察を受けるべきである。

- ・ 胸痛
- ・ 息切れや呼吸困難
- ・ 身体のある部位や片側の脱力
- ・ 不明瞭発語

FDAは医療従事者および患者に対し、testosterone製品に関連する副作用をFDAのMedWatchプログラム^Dに報告するよう奨励する。

…… Testosteroneについて ……………

- ・ Testosterone製品は、以下のような医学的症状に伴うtestosterone低値の男性でのtestosterone補充を適応として、FDAから承認されている。
 - 遺伝的な問題や化学療法によるダメージのため、精巣でtestosteroneが産生されない
 - 精巣のtestosterone産生をコントロールする下垂体または視床下部に障害がある
- ・ FDAが承認しているtestosteroneの剤型には、ゲル、液剤、皮膚パッチ剤、筋注剤、皮下埋め込み型製剤、バツカル錠(上歯茎または頬内側に入れる)などがある。
- ・ Testosteroneは、男性器の成長発達および髭などの第二次性徴の維持に不可欠なホルモンである。
- ・ 過去5年間でtestosterone補充療法の使用は大幅に増加し、testosterone製品の処方を受けた患者は2009年に130万人であったが2013年には230万人となっている。現在、小売薬局でtestosteroneの処方を受けている男性の約70%は40～64歳である¹⁾。Testosterone療法に関連する最も一般的な診断コードは、「その他の精巣機能低下症」という非特異的な診断である²⁾。
- ・ 性腺機能低下症の診断には、臨床検査でのエビデンス[朝のtestosterone値測定で2日(異なる日)以上低値を記録]が必要である。しかし、ある健康保険データベースでは、testosteroneの処方を受けている男性の約20%ではtestosterone値の臨床検査に関する保険請求がなかった³⁾。

^D MedWatch オンライン副作用報告サイト <http://www.fda.gov/MedWatch/report.htm>

◇医療従事者向けの追加情報

- Testosterone補充療法は、特定の医学的症状による原発性または続発性の性腺機能低下症の男性での使用のみを適応として承認されている。
- 加齢に伴う性腺機能低下については、testosterone補充療法の安全性と有効性は確立されていない。
- Testosterone補充療法を開始する際には、必ず臨床検査結果により性腺機能低下症の診断が確定していること。朝の血清testosterone値測定が2日（異なる日）以上行われ、いずれも基準値を下回っていたことを確認すること。1日の後半にtestosterone値を測定しないこと（性腺機能低下がみられない男性でも測定値が低い可能性がある）。
- 個々の患者について、testosterone補充療法に伴う主要心血管アウトカムやその他のリスクと、性腺機能低下症の治療で得られるベネフィットを比較考量すべきである。
- Testosterone補充療法に伴う心血管リスク上昇の可能性について患者に知らせること。
- Testosteroneの処方時に渡されるMedication Guide（患者向け医薬品ガイド）^Eや患者用情報リーフレットを読むよう、患者に促すこと。
- Testosterone療法に関連する有害事象は、FDAのMedWatchプログラム^Dに報告すること。

◇データの要約

FDAは、testosterone補充療法（TRT）^Fに伴う心血管事象のリスクを検討するため、5つの観察研究⁴⁻⁸と、プラセボ対照試験のメタアナリシス2つ^{9,10}をレビューした。5つの観察研究は後向きコホート研究で、結果は相反していた。5研究のうち、2研究ではTRTに伴い統計的に有意な心血管系の有害作用が見出され（VigenおよびFinkle）^{4,5}、別の2研究ではTRTに伴い死亡について統計的に有意なベネフィットが見出された（ShoresおよびMuraleedharan）^{6,7}。残る1研究では、明確な結論に至らなかった（Baillargeon）⁸。

Vigenの研究では、血管造影検査を受けた退役軍人で、かつtestosterone低値であった男性について評価が行われた。平均年齢は、testosteroneによる治療を受けた男性で64歳、受けていない男性で61歳であった。この研究では、TRTを受けた場合では受けていない場合と比較して、心筋梗塞、脳卒中、死亡の心血管複合アウトカムのリスク上昇がみられた〔ハザード比（HR）1.29、95%信頼区間（CI）[1.04～1.58]〕⁴。

Finkleの研究では、大規模な保険請求データベースが用いられ、TRTを受けた人の評価が行われた。研究対象の男性は平均54歳であった。この研究では、TRTの最初の処方から90日間に、TRT開始前の期間と比較して、非致死性心筋梗塞のリスクが上昇することが見出された〔相対リスク

^E 次の URL で testosterone 製品の Medication Guide が閲覧できる。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>

^F testosterone replacement therapy

(RR) 1.36, 95%CI[1.03~1.81])⁵⁾。

Shoresの研究では、testosterone低値の40歳以上の退役軍人男性集団について評価が行われ、TRTを受けた場合では受けていない場合と比較して、原因を問わない死亡のリスク低下が見出された(HR 0.61, 95%CI[0.42~0.88])⁶⁾。

Muraleedharanの研究では、英国の2型糖尿病の男性について評価が行われた。主解析では、死亡について血清testosterone低値の男性と正常値の男性とが比較された。血清testosterone低値の男性に限ったサブグループ解析でも、死亡についてTRTを受けた男性と受けていない男性とが比較され、TRTを受けていない男性では受けた男性と比較して、原因を問わない死亡のリスク上昇が見出された(HR 2.30, 95%CI[1.30~3.90])^{7)G}。

Baillargeonの研究では、Medicare加入者で65歳以上の男性が評価され、TRTを受けた男性では受けていない男性と比較して、心筋梗塞による入院のリスクが全体的に上昇しないことが見出された(HR 0.84, 95%CI[0.69~1.02])⁸⁾。

Xuのメタアナリシスには、27の公表された無作為化プラセボ対照試験の被験者2,994人(testosterone治療群1,733人、プラセボ群1,261人)が含まれ、その多くは中高年の男性であった。心血管関連の有害事象180件が報告されていた⁹⁾。この研究では、testosterone療法が心血管有害事象のリスク上昇と関連していることが見出された[オッズ比(OR) 1.5, 95%CI[1.1~2.1]]。とはいえ、方法論的な問題があるためこの結論には限界がある。例えば、有害事象の報告に一貫性がなく不完全であること、各試験のデザインや実施、解析の対象とした心血管アウトカムの種類について臨床上的異質性が大きかったこと、試験の選択に起因するバイアスが考えられること、試験の質(特に心血管の安全性アウトカムの確認について、および心血管リスク因子や治療中止率の群間バランスについて)がさまざまであったことなどである。

Coronaのメタアナリシスには26の公表された無作為化比較試験が含まれ、このうち20試験はXuのメタアナリシスにも含まれていた。これらの試験の被験者は男性3,236人(testosterone治療群1,895人、プラセボ群1,341人)で、主要心血管有害事象(心血管死、非致死性心筋梗塞または脳卒中、重篤な急性冠動脈症候群または心不全、と定義)が51件報告されていた¹⁰⁾。この研究では、testosterone治療に伴い、上記の心血管事象の統計的に有意なリスク上昇は見出されなかった。Xuのメタアナリシスと同様、この研究には方法論的な問題があるため結論には限界がある。例えば、公表された試験での有害事象報告が不完全であったこと、臨床試験の異質性、心臓のリスク因子について治療群にアンバランスがみられること、一部の試験で中止率が高いかアンバランスであること、試験の選択や報告された有害事象の解釈にバイアスがあった可能性があることなどである。

上記の5つの観察研究およびXuのメタアナリシスは、2014年9月17日の骨・生殖・泌尿器関連医

^G この文献だけは、TRT を受けていない男性を受けた男性と比較して HR を求めていることに注意。(訳注)

薬品諮問委員会^Hと医薬品安全性・リスク管理諮問委員会^Iの合同会議で検討された^J。これらの研究結果にもとづき、諮問委員会メンバーは、心血管リスクのシグナルは弱く、testosteroneが心血管への有害作用の原因となっているか否かは、よくコントロールされた前向き臨床試験を実施して初めて判断できるとの見解で全般的合意に達した。Coronaの研究は最近公表され、諮問委員会の会議までにレビューできなかったが、FDAは現在ではCoronaの研究のレビューを完了しており、その知見を全体的な評価の中に含めている。

文献および参考資料

- 1) Symphony Health Solutions Anonymous Patient Longitudinal Database. Years 2010-2013. Accessed May 2014.
- 2) Encuity Research, LLC Treatment Answers. Years 2009-2013. Accessed May 2014.
- 3) IMS Lifelink Health Plan claims Database. Reporting years 2008-2013. Accessed June 2014.
- 4) Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013;310:1829-36.
- 5) Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014;9:e85805.
- 6) Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2050-8.
- 7) Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013;169:725-33.
- 8) Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014.
- 9) Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM (2013). Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*, 11, 108. Additional files can be accessed online at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648456/>.
- 10) Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E et al. (2014). Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*, 13, 1327-1351.

^H Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee

^I Drug Safety and Risk Management Advisory Committee

^J 2014年9月17日の諮問委員会の会議でのレビュー全体、背景情報、議事録は次のURLを参照。

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/ucm404895.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.05 (2014/02/27), 【EU EMA】Vol.12 No.23 (2014/11/06)

薬剤情報

◎Testosterone [{テストステロンエナント酸エステル, Testosterone Enanthate} (JP), {テストステロンプロピオン酸エステル, Testosterone Propionate} (JP), 男性ホルモン剤] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.13 (2015) No.07 (04/09) R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2015 年 2 月 9～12 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 9-12 February 2015

通知日:2015/02/27

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/03/WC500183738.pdf

(Web掲載日:2015/03/03)

本記事は、2015年2月9～12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^B。

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 (医薬品委員会)^Cの会議(2015年2月23～26日)で合意が得られており、それに伴う変更 (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を負う。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 訳文では、原則として日本で承認されている医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

^C Committee on Medicinal Products for Human Use

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

医薬品名 (INN)	有害事象	MAH ^D への勧告内容 ^E
Amiodarone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) ^F	利用可能なエビデンスを検討した結果、静注液の製品情報改訂を勧告 ^G 。
Aripiprazole	高プロラクチン血症	EudraVigilance, MAHの臨床試験やファーマコビジランスのデータベース、文献からの利用可能なエビデンスを検討した結果、製品情報の改訂を勧告。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル(医薬品—有害事象)

安全性シグナルが特定されたとしても、そのことがすなわち、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には、安全性シグナルを評価する必要がある。

医薬品名 (INN)	有害事象	MAHに求められる対応
Aliskiren	重度の低ナトリウム血症による神経学的症状	PSUR ^H で評価 (2015年3月11日までに補足情報を提出)
Everolimus	リンパ浮腫	次回のPSURで評価 (2015年6月9日までに提出)
Teriparatide	狭心症	補足情報の提出 (2015年4月11日までに提出)

3. その他の勧告が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

医薬品名 (INN)	有害事象	MAHに求められる対応
Paliperidone	経口剤への小児の偶発的曝露	通常ファーマコビジランス
ナトリウム含有の発泡性、分散性、可溶性の薬剤	心血管系事象	現段階では対処の必要なし

^D marketing authorisation holder (医薬品製造販売承認取得者)

^E 勧告内容は抜粋、要約している。(訳注)

^F syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

^G 今回のPRAC会議では amiodarone の静注液に焦点を当てて検討された。その結果、「PRACは利用可能なデータと、amiodarone 経口薬で SIADH との関連が認められていることを考慮し、amiodarone 静注液の製品情報にもこの有害反応について記すべきと結論した」(Minutes of the PRAC meeting 9-12 February 2015 より)。(訳注)

^H periodic safety update report (定期的安全性最新報告)

Vol.13 (2015) No.07 (04/09) R03

【 英MHRA 】

●Chlorhexidine 液:未熟児での皮膚の化学熱傷のリスク

Chlorhexidine solutions: risk of chemical burn injury to skin in premature infants

Drug Safety Update Vol. 8 No. 7, 2015

通知日:2015/01/29

https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/54db105040f0b670f400000b/Chlorhexidine_DHP_C_sent_29_Jan_2015.pdf

(Web更新日:2015/02/16)

MHRAは、新生児において皮膚消毒のためchlorhexidine液を使用後に化学熱傷が生じるリスクについて、先頃欧州レベルで行われたレビューに関し追加情報を提供する^A。



◇欧州でのレビューの背景

欧州レベルのレビューは、中心静脈カテーテル留置の前にchlorhexidineを含有する消毒液で処置された早産児で重度の有害事象が報告されたことを契機とし、MHRAの要請により開始された。レビューでは、英国Yellow Card副作用報告システム^Bからのデータ、公表文献、医療用chlorhexidine液の製造企業各社による累積的レビューなど、さまざまな情報源からのデータが検討された。

◇評価した症例

新生児において、chlorhexidineの水溶液またはアルコール溶液(力価はさまざま)による処置を受けた後に化学熱傷が生じた症例が計44例特定された。インターベンションの大半は臍帯カテーテル挿入であった。症例の多くは、在胎26週以下で出生した超未熟児か、出生時体重が1000 g未満の乳児で生じていた。そのうち29例はchlorhexidineアルコール溶液(0.5%または2%)、11例は2%水溶液によるものであった。

皮膚反応の重症度は、紅斑/重度発赤から、化学熱傷/化学的損傷、擦過傷、皮膚の異常までさまざまであった。44例のうち29例では、報告内で「burn(熱傷)」という語が用いられており、これらの症例の一部ではさらに熱傷の特徴として、「large(大きい)」、「severe(重症の)」、「extensive(広範囲の)」、「partial(部分的な)」、「full thickness(皮膚全層の)」と記されていた。5例では、化学的損傷は回復したが、瘢痕、変色、ケロイド形成など、重度の後遺症を伴っていた。死亡転帰は5例であった。そのうち4例では、未熟児の併存疾患がこの転帰の主因であると判断されたが、損傷の重

^A 医療従事者向けの情報と勧告の一部は、MHRAがDrug Safety Update 2014年11月号で公表している。

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/chlorhexidine-solutions-reminder-of-the-risk-of-chemical-burns-in-premature-infants>

^B Yellow Card Scheme 副作用オンライン報告サイト <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

症度を考慮すると、化学的損傷も一因であった可能性は除外できない。致死例のうちの1例では、患者はchlorhexidine液でびしょ濡れの尿漏れ防止用マットに寝かされたままにされており、そのためその新生児の背中に広範な化学熱傷が生じた。

レビューの主眼はchlorhexidine液の使用に関するデータに置かれていたが、一部の文献には、新生児および乳幼児へのchlorhexidine含浸ドレッシング(創傷被覆材)の使用について報告しているデータがあった。エビデンスは多くはないが、これらのデータから、術前のみならずchlorhexidine液を使用した場合に比べ、chlorhexidine含浸ドレッシングを使用した場合には、新生児や乳幼児の皮膚に有害事象が生じるリスクが高いことが明らかになった。

Chlorhexidineに曝露された未熟児について、そのほかに懸念されるのが体内吸収の可能性である。早産児で、皮膚曝露後のchlorhexidineの血中濃度が報告されている。新生児において、皮膚消毒後にchlorhexidineが体内に吸収される可能性があることは明らかであるが、短期の神経学的合併症を含め、全身性の有害反応は報告されていない。

Chlorhexidineによる全身または臍帯の消毒の有効性と安全性について検討した研究のデータもレビューされた。これらの研究の大部分は新生児死亡率の高い国々で行われたものであり、それらの国々では新生児敗血症の発生率低減のため、さまざまな消毒方法(全身または臍帯断端の消毒、分娩時の膈および新生児の清拭)が励行されている。これらの研究から、満期産児へのchlorhexidineの使用についてはある程度安心できそうであるが、新生児集中治療室(NICU)に入院中の超未熟児にchlorhexidineを使用した場合のリスクに関しては、重要な安全性情報は得られていない。

◇臨床での使用

最後に、chlorhexidineはEU各国で、NICUにおいてカテーテル留置前に消毒液として一般に使用されているものの、早産児に侵襲的処置を行う前の皮膚消毒に関しては、明確なガイドラインが欧州でも世界全体でも存在しないことが確認された。消毒液を製品別に比較したデータは限られており、また、新生児の皮膚消毒用のchlorhexidine液を、力価や種類別に比較したデータも少ない。

ChlorhexidineはNICUでカテーテル留置前の消毒液としてよく用いられているが、各病院では、妥当性を示す明確な根拠のないまま、さまざまな力価や種類のchlorhexidine液が推奨されている。今回、有効性データをレビューしなかったため、局所消毒効果を損なわず、かつ新生児のカテーテル関連敗血症のリスクを高めない最も効果的な製品と、その安全な用法について、確固とした推奨を行うことができなかった。

◇レビューの結論

レビューしたデータにもとづき、下記のような結論が得られた。

- 在胎32週未満の出生児において生後2週間以内に侵襲的処置前の皮膚消毒にchlorhexidineを用いた場合、皮膚毒性のリスクが最も高くなると考えられる。しかし、曝露の程度が不明であ

り、小児での有害事象報告率が全体として低いことが知られていることから、新生児での化学熱傷の発生頻度を正確に求めることはできない。

- アルコール溶液、および力価の高い溶液を使用した場合に化学熱傷の頻度が高まることが、入手可能なデータにより示されている。ただし、以下のような限界があるため、新生児への使用にはどの種類の製品が最も安全か、確実な結論を下すことができない。
 - a. 曝露に関するデータの欠如(各chlorhexidine製品がどのくらい使われているか母数が不明)
 - b. 特定の力価/種類のchlorhexidine液(例えば、chlorhexidineの0.5%水溶液、2%水溶液など)に関し、製造会社が提供するデータが不十分

今回の安全性評価では、有効性データがレビューされなかったため、種類別chlorhexidine液の抗菌プロファイル評価やベネフィット/リスク・プロファイルの比較ができなかったことに留意すべきである。しかし、不十分な消毒は新生児敗血症のリスクを高めるおそれがあるということも重要な点であり、今回特定された安全性懸念は、皮膚消毒能低下のリスクとの比較において、慎重に評価すべきである。

- 早産児は、未熟性に伴うさまざまな合併症があるため、熱傷の影響は、長期入院、感染症、死亡に至る可能性など、極めて重大となり得る。
- 消毒液が乳児の臍の周辺や身体の下側に溜まることは、重度熱傷や死亡の大きなリスク因子であることが知られている。カテーテル挿入を始める前に、消毒液で濡れた、または浸った用材、ドレープ、ガウンなどをすべて取り換えることや、chlorhexidineの皮膚への長時間曝露(皮膚のひだの間に残留するなど)を避けることが必要である。消毒液がシート、パッド、位置決め装置、粘着テープや、患者の身体の上または下側に滴ったり溜まったりしないようにすべきである。
- 一部の論文や病院のガイドラインでは、皮膚有害反応の予防策として、余分なchlorhexidine液を滅菌水や生理食塩水で除去する/拭き取るよう助言している。一方、chlorhexidineの消毒作用持続期間が短くなる可能性が高くなることから、この方法を推奨しない人もいる。したがって、さらなるエビデンスが入手できるまで、余分なchlorhexidine液を洗い流すようにという勧告は本レビューには盛り込んでいない。
- Chlorhexidine含有製品の多くは複数回使用量が1つの容器に入っているため、NICUでは過量使用が起こる可能性がある。単回使用製品など、適切な力価と種類の他のchlorhexidine液があれば、それを使用すべきである。

関連情報

- 欧州でのレビューの詳細は下記サイトを参照:

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 8-11 September 2014

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/09/WC500174026.pdf

- 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.12 No.22 (2014/10/23)

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.12 No.16 (2014/07/31), Vol.12 No.17 (2014/08/14)

薬剤情報

◎Chlorhexidine [{クロルヘキシジン塩酸塩, Chlorhexidine Hydrochloride} (JP), {クロルヘキシジングルコン酸塩, Chlorhexidine Gluconate}, 殺菌消毒薬] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.13 (2015) No.07 (04/09) R04

【NZ MEDSAFE】

- **Atomoxetine:レイノー現象のリスク**

Atomoxetine and Raynaud's phenomenon

Prescriber Update Vol.36 No.1

通知日:2015/03/05

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20March%202015.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2015AtomoxetineAndRaynauds.htm>

◇重要なメッセージ

- レイノー現象は, atomoxetineの使用に伴い非常にまれに (0.1%未満) 発現する有害反応である。
- 手指 (1つまたは複数) に冷感, 灼熱痛, 錯感覚, あるいは一時的な変色などの症状が現れた場合, 医師の視察を受けるよう, 患者に促すべきである。
- レイノー現象と診断された場合には, atomoxetineによる治療の中止が必要となる場合がある。

Atomoxetineによる治療を受けていた小児患者でのレイノー現象の症例が, 有害反応モニタリングセンター (CARM)^Aに報告された。この患者は重度のレイノー現象を発症したが, atomoxetineの中止後すぐに回復した。この症例報告は, atomoxetineの使用に伴い, 患者にとって極めて苦痛と

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

なり得る有害反応がまれに生ずることを示している。データシートには、atomoxetineとレイノー現象の関連について、非常にまれな(0.1%未満)有害反応として記載されている¹⁾。

Atomoxetineは、成人および6歳以上の小児に用いられる非中枢刺激性の注意欠如・多動性障害(ADHD)^B治療薬である¹⁾。レイノー現象とは、寒冷刺激、精神的ストレス、振動などに反応して手指に生じる可逆的な血管痙攣である²⁾。レイノー現象の症状には、1つ以上の手指の冷感、灼熱痛、錯感覚、あるいは一時的な変色などがある。レイノー現象は、治療しない場合、組織欠損や指の壊疽に至るおそれがある²⁾。

レイノー現象の主な治療は、寒冷刺激やその他の誘因を避けることである。薬物治療には、血管を拡張させるためのカルシウムチャネル遮断薬などがある。

医療従事者は患者や介護者に対し、atomoxetineの使用を開始して数カ月以内にレイノー現象の症状が発現した場合、医師の診察を受けるよう助言すべきである。

医薬品との関連が疑われる有害反応はすべてCARMに報告すること。

関連資料

- 1) Eli Lilly and Company (NZ) Limited. 2013. *Strattera Data Sheet*. 6 August 2013.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/s/Stratteracap.pdf (accessed 12 January 2015).
- 2) Merck Manual Online. 2014. *Raynaud Syndrome*.
URL: www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular_disorders/peripheral_arterial_disorders/raynaud_syndrome.html?qt=raynaud&alt=sh (accessed 12 January 2015)

薬剤情報

© Atomoxetine [アトモキセチン塩酸塩, Atomoxetine Hydrochloride, AD/HD治療薬] 国内: 発売
済 海外: 発売済

^B Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Vol.13 (2015) No.07 (04/09) R05

【NZ MEDSAFE】

●Roxithromycin : warfarin 使用患者で併用開始により INR 上昇のリスク

Check INR after starting Roxithromycin for Patients on Warfarin

Prescriber Update Vol.36 No.1

通知日 : 2015/03/05

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20March%202015.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2015Roxithromycin.htm>

◇重要なメッセージ

- 処方者は、warfarinの使用患者が特定の抗菌薬を使用する場合、使用開始3日後(3日目)に患者のINRをモニターすべきである。



一部の抗菌薬はwarfarinと相互作用を起こしてINR (国際標準比)^{A,*1}を上昇させ、重度の出血を引き起こす可能性がある。

先頃、心房細動の治療のためwarfarinを使用している患者で、出血エピソードとroxithromycinの使用とに関連がみられる症例が報告された。この患者(それまでINRは2~3であった)は、roxithromycinの使用を開始して3日後に腹痛を訴えた。腹腔内出血と診断され、INRが7を超えていることが分かった。

有害反応モニタリングセンター(CARM)^Bへの報告では、抗菌薬とwarfarinを併用している患者でのINR上昇に関する有害事象報告のうち、roxithromycinが44%を占めていた。Roxithromycinとwarfarinとの併用に伴いINRが上昇することは、以前にもPrescriber Update^Cで取り上げた。

最近の観察研究によれば、warfarinと抗菌薬を併用している患者の3.2%で、INRが5.0以上を示したことがあった¹⁾。

それとは対照的に、rifampicinはwarfarinの抗凝固作用を著しく低下させる²⁾。

処方者は、以下の抗菌薬の使用開始3日後(3日目)³⁾にINRをモニターすべきである。

- マクロライド系抗菌薬(erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin)
- フルオロキノロン系抗菌薬(nalidixic acid, ciprofloxacin)
- セファロスポリン系抗菌薬の一部(cefamandoleなど)
- ST合剤(co-trimoxazole)

相互作用の機序は十分解明されていないが、チトクロムP450の阻害、タンパクへのwarfarinの結合に対する競合阻害、血小板機能の阻害、ビタミンK産生腸内細菌の減少などが考えられる。発

^A INR (International Normalized Ratio) : プロトロンビン時間の国際標準比

^B Centre for Adverse Reactions Monitoring

^C 2008年6月号 http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Jun08.pdf

熱そのものが凝固因子の代謝カスケードを促進するため、抗菌薬とwarfarinとの間の相互作用を強める可能性がある^{1,4)}。

薬物相互作用の疑い症例はすべてCARMに報告すること。

文 献

- 1) Clark NP, Delate T, Riggs CS, *et al.* Warfarin-Associated Research Projects and Other Endeavors Consortium. 2014. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Internal Medicine*. 174(3): 409-16.
- 2) Stockley IH. 2002. *Stockley's Drug Interactions*. London: Pharmaceutical Press.
- 3) Bryant L, Fishman T, *et al.* 2009. Drug interactions that matter and how to manage them. *Journal of Primary Health Care*. 1(2).
- 4) Sweetman SC (ed) 2011. *Martindale: The Complete Drug Reference* (37th Ed). Great Britain: Pharmaceutical Press. Warfarin. 1563-1572.

参考情報

*1: INR (International Normalized Ratio, 国際標準比)

Warfarinに対する感受性は個人差が大きく、血栓形成を十分に抑制し、かつ出血の危険が少ない維持量を決定するためには、血液凝固能のモニタリングが必須である。血液凝固能の総合的な検査がプロトロンビン時間(PT)であり、測定試薬の違い等を国際的に標準化したものがINRである。Warfarin治療ではINRが2～3に維持されることが多い。

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.4 No.08 (2006/04/20), Vol.4 No.04 (2006/02/23), Vol.2 No.07 (2004/04/08),

【カナダHealth Canada】Vol.2 No.14 (2004/07/22)

薬剤情報

©Roxithromycin [ロキシスロマイシン(JP), マクロライド系抗生物質] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.13 (2015) No.07 (04/09) R06

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2015

通知日:2015/02/25

<http://www.who.int/medicines/publications/pharmnewsletter1-2015.pdf?ua=1>

(抜粋・要約)

◆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報告が不十分なもの)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 に収載された 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 1000 万件以上収載されている。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 が現在行っている通常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。



◆VigiBase で特定された安全性シグナル^D

医薬品名	適応, 医薬品の種類	安全性シグナル
Linagliptin	2 型糖尿病の治療	心不全

◇WHOによるシグナル検出の概要

- ・VigiBase に、2014 年 5 月 6 日までに 15 例の報告あり。2 例以外はすべて「重篤」と報告され、死亡例が 1 例あった。
- ・13 例で、linagliptin が単独の被疑薬として報告されていた。
- ・年齢(9 例に記載あり)は 60~88 歳で、うち 5 例は 83 歳以上であった。

^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”[WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1 (2015), p.34]を参照。(訳注)

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

^D 原則として、日本国内で発売済みの医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

- ・8例では linagliptin を退薬した。このうち死亡 1 例と転帰不明 1 例を除く全例で、linagliptin の使用中止後に回復した。使用再開例は報告されていなかった。1 例では、用量は変更されず入院により回復した。

◇MAH(製造販売承認取得者)^Eの回答

心不全のリスク因子に関して報告に記載されているか否かによる交絡の可能性があること、および2型糖尿病患者では心不全の背景発症率が高いことから、linagliptinと心不全との直接的な因果関係を立証することはできない。MAHは、linagliptinと心不全との因果関係はないと結論したが、この問題については注意深いモニタリングを継続する予定である。また、linagliptinの心血管系アウトカムに関する試験から重要な情報がさらに得られるであろう。

医薬品名	適応, 医薬品の種類	安全性シグナル
Temsirolimus	進行腎細胞癌, 再発/治療抵抗性 mantle 細胞リンパ腫の治療	心筋梗塞

◇WHOによるシグナル検出の概要

- ・VigiBase に、2014 年 5 月 6 日時点で報告 17 例あり(重複削除後)。
- ・8 例で、temsirolimus が単独の被疑薬として報告されていた。
- ・転帰が記載されていた 9 例のうち、5 例は「回復した」または「回復中」、3 例は死亡であった。
残りの 1 例では、心筋梗塞は回復したが他の原因により死亡していた。
- ・Temsirrolimus は、コレステロール値や、とりわけトリグリセリド値を上昇させることが知られており、一部の患者では心筋梗塞の発症機序として妥当と考えられる。

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子

^E marketing authorisation holder