



医薬品安全性情報 Vol.14 No.20 (2016/10/06)

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> ←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)】

- フルオロキノロン系抗菌薬(経口剤, 注射剤):活動・動作障害の副作用を添付文書の「枠組み警告」に追加 2
- オピオイド系鎮痛・鎮咳薬とベンゾジアゼピン系薬との併用:重篤なリスクおよび死亡に関する「枠組み警告」をFDAが要求 6
- 医薬品の安全性に関する表示改訂のデータベース 14

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

- Drug Safety Update Volume 10, Issue 2, September 2016
 - Levonorgestrel 含有緊急避妊薬:肝酵素を誘導する薬剤との相互作用と避妊効果に関する助言 17

「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○○○は当該国における販売名を示し、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.14(2016) No.20(10/06) R01

【米FDA】

- フルオロキノロン系抗菌薬(経口剤, 注射剤):活動・動作障害の副作用を添付文書の「枠組み警告」に追加

FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2016/07/26

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm513065.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM513019.pdf>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要約

FDAは、全身用フルオロキノロン系抗菌薬(経口剤, 注射剤)の製品表示改訂を承認した。全身用フルオロキノロン系抗菌薬は、腱、筋肉、関節、末梢神経系、中枢神経系に永続性となり得る活動・動作障害の(disabling)副作用が発現することと関連があり、また1人の患者で複数の副作用が発現する可能性がある。したがってFDAは、これらの重大な安全性問題に対処するため、最も強い警告である「枠組み警告」を改訂した。FDAは、「警告および使用上の注意」、Medication Guide(患者向け医薬品ガイド)など、製品表示の他の項も改訂した。

FDAは、急性細菌性副鼻腔炎(ABS)^A、慢性気管支炎の急性細菌性増悪(ABECB)^B、あるいは単純性の尿路感染症(UTI)^Cの患者では、一般に、上記の重篤な副作用のリスクがベネフィットを上回るため、他の選択肢のない場合にのみフルオロキノロン系薬を用いるべきであるとの判断を下した。一部の重篤な細菌感染においては、フルオロキノロン系薬のベネフィットがリスクを上回っているため、治療選択肢として引き続き利用可能とすることが適切である。

◇ ◇ ◇

◇背景

フルオロキノロン系薬の製品表示にはすでに、腱炎、腱断裂、および重症筋無力症増悪について「枠組み警告」が設けられている。また、末梢性ニューロパチー、および中枢神経系への影響のリスクに関する警告も記載されている。製品表示には、心臓や皮膚への副作用、過敏反応など、フルオロキノロン系薬の使用に関連する他の重篤なリスクも記載されている。2013年のFDAによるレ

^A acute bacterial sinusitis

^B acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis

^C urinary tract infections

ビューで、末梢性ニューロパチーは不可逆性となり得るという警告が追加された^D。その後もFDAは、全身性フルオロキノロン系薬の治療後に、永続性となり得る活動・動作障害の副作用を2カ所以上の器官系で発現した症例(これらの患者は、感染症以外は健康とみられていた^E)について、市販後報告を評価した。

◇勸告

患者は、フルオロキノロン系薬の使用時に重篤な副作用が発現した場合、直ちに担当の医療従事者に連絡すべきである。この重篤な副作用の徴候・症状には、異常な関節痛または腱痛、筋力低下、ピリピリ感やチクチク感、腕や脚のしびれ感、錯乱、幻覚などがある。疑問や懸念があれば、担当の医療従事者に相談すること。

医療従事者は、ABS, ABECB, および単純性UTIの患者ではリスクがベネフィットを上回るため、他の治療選択肢がある場合には全身性フルオロキノロン系薬を処方すべきではない。患者から重篤な副作用が報告された場合、直ちにフルオロキノロン系薬の使用を中止し、フルオロキノロン系薬以外の抗菌薬に切り替えて治療コースの残りを完了させるべきである。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

FDAは、ABS, ABECB, および単純性UTIの患者を対象に実施された、さまざまな抗菌薬のプラセボ対照臨床試験の結果に関するレビューを完了した。試験の多くは最近行われたものであり、ABSおよびABECBの試験の中には、プラセボを上回るベネフィットが示されなかった試験もあった。いくつかの試験ではABSおよびABECBについて治療ベネフィットが示され、多くの試験では単純性UTIについて治療ベネフィットが示されたが、プラセボを投与された患者の多くも感染症による臨床症状が消失した。FDAは、ABS, ABECB, および単純性UTIの治療におけるフルオロキノロン系抗菌薬のリスク/ベネフィットを再評価するため、通常的安全性モニタリングの中でフルオロキノロン系抗菌薬関連の市販後副作用報告を評価した。

FDA有害事象報告システム(FAERS)^Fデータベースを1997年11月～2015年5月の期間について検索した結果、ABS, ABECB, または単純性UTIの治療に経口フルオロキノロン系薬を使用した患者で、不可逆性となり得る活動・動作障害の有害反応報告が米国で178例見出され、副作用はさまざまな症状として現れていた。ABECBと単純性UTIのいずれの適応症での報告かを明確に特定することが難しかったため、検索範囲を広げて、ABS, ABECB, 単純性UTIに加え、「気管支炎」と「尿路感染症」の適応症まで含めた。有害反応が1カ月以上持続し、かつ2カ所以上の器官系(筋骨格系、末梢神経系、精神神経系、感覚器、心血管系、皮膚など)に発現したと報告されていた患者のみ、評価の対象とした。有害反応の多くは、主に筋骨格系、末梢神経系、および中枢神経系

^D 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.19(2013/09/12)参照。

^E apparently healthy patients

^F FDA Adverse Event Reporting System

に発現していた。

症例の多数(74%)は30～59歳の患者での症例であった。活動・動作障害の有害反応が患者の生活にいかに関与したか(失業とそれによる医療保険の喪失, 多額の医療費, 金銭的問題, 家族間のトラブルや家庭崩壊など)を多くの患者が報告していた。

FDAが報告を受けた時点で, 活動・動作障害の有害反応の平均持続期間は14カ月であり, 最長期間は9年であった。いくつかの症例では, 一部の有害反応が消失または改善されたと報告されていたが, 有害反応が悪化または持続したと報告された症例もあった。そのような有害反応は永続性となる可能性がある。

もっとも多く報告されている症状は何らかの長期的疼痛であり, 全症例の97%では, 筋骨格系有害反応に関連した疼痛が報告されていた。持続的な精神神経系有害反応は悲惨なものであり, 就労や, 生活の質(QOL)に影響を及ぼしたと報告されていた。

現在販売されているFDA承認の全身用フルオロキノロン系抗菌薬一覧

販売名	有効成分
Avelox	moxifloxacin [†]
Cipro	ciprofloxacin [†]
Cipro徐放性製剤*	ciprofloxacin徐放性製剤
Factive	gemifloxacin [†]
Levaquin	levofloxacin [†]
Ofloxacin (ジェネリック製品)*	ofloxacin

† 先発品およびジェネリック製品が販売されている

* ジェネリック製品のみ販売されている

全身用フルオロキノロン系薬による重篤な副作用一覧

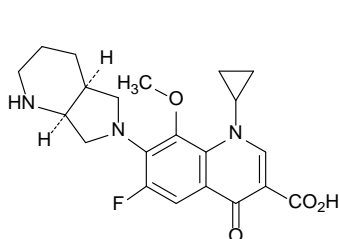
筋骨格系および末梢神経系	中枢神経系
腱炎	不安
腱断裂	うつ病
腕や脚のしびれ感, ピリピリ感やチクチク感	幻覚
筋力低下	自殺念慮
筋肉痛	錯乱
関節痛	
関節腫脹	
他の器官系	
重症筋無力症の増悪	
皮疹	
日焼け	
心拍異常, 頻脈, 強い動悸	
重度の下痢	

◆関連する医薬品安全性情報

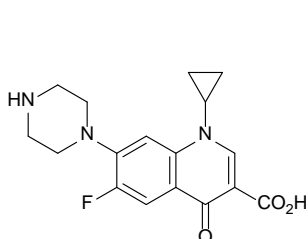
【米FDA】Vol.14 No.11(2016/06/02), Vol.11 No.19(2013/09/12), Vol.6 No.16(2008/08/07),
 【カナダHealth Canada】Vol.10 No.08(2012/04/12)ほか

薬剤情報

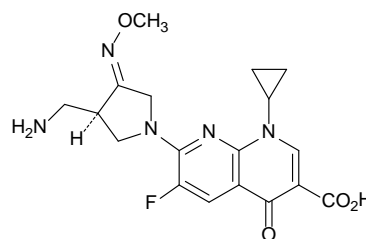
- ◎Moxifloxacin [モキシフロキサシン塩酸塩, Moxifloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ciprofloxacin [シプロフロキサシン (JP), {Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate, シプロフロキサシン塩酸塩水和物 (JP)}, ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Gemifloxacin [ニューキノロン系合成抗菌剤] 海外: 発売済
- ◎Levofloxacin [レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate, ニューキノロン系合成抗菌薬 (JP)] 国内: 発売済 海外: 発売済
 ※Levofloxacinは、ラセミ体であるOfloxacinの一方の光学活性S-(-)体。
- ◎Ofloxacin [オフロキサシン (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



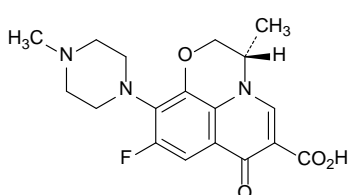
Moxifloxacin



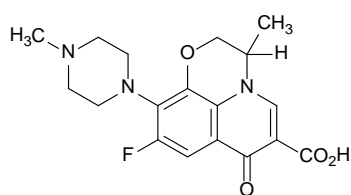
Ciprofloxacin



Gemifloxacin



Levofloxacin



Ofloxacin

Vol.14(2016) No.20(10/06) R02

【 米FDA 】

●オピオイド系鎮痛・鎮咳薬とベンゾジアゼピン系薬との併用：重篤なリスクおよび死亡に関する「枠組み警告」をFDAが要求

FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日：2016/08/31

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm518710.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM518672.pdf>

(抜粋)

◆**MedWatch Safety Information**

◇**要約**

オピオイド系薬と、ベンゾジアゼピン系薬または他の中枢神経系(CNS)^A抑制薬との併用が増加するのに伴い、重篤な副作用(呼吸緩徐, 呼吸困難, 死亡など)が生じていることがFDAのレビューで見出された。オピオイド系薬は鎮痛・鎮咳薬として用いられており、ベンゾジアゼピン系薬は、不安, 不眠症, 痙攣発作の治療に用いられている。FDAは、オピオイド系薬とベンゾジアゼピン系薬, またはオピオイド系薬と他のCNS抑制薬とが併用されることを減らすため、オピオイド系処方箋鎮痛薬, オピオイド系処方箋鎮咳薬, およびベンゾジアゼピン系薬の製品表示に、「枠組み警告」(最も強い警告)を追加する。

FDAは、オピオイド系薬と、ベンゾジアゼピン系薬または他のCNS抑制薬(アルコールを含む)との併用と重篤なリスクとの関連について研究を実施するとともに、関連性を示したいくつかの研究をレビューした(「データの要約」を参照)。FDAは、研究データにもとづき、これらのリスクを反映させるため、オピオイド系薬およびベンゾジアゼピン系薬の製品表示に数項目の改訂を要求するとともに、**Medication Guide**(患者向け医薬品ガイド)の新規作成または改訂を要求した。この改訂には、製品表示への「枠組み警告」の追加、「警告および使用上の注意」、「薬物相互作用」、「患者カウンセリング情報」の各項の改訂などが含まれる。

FDAは引き続き、ベンゾジアゼピン系薬または他のCNS抑制薬と、オピオイド嗜癖やオピオイド依存症の治療に用いられる薬物療法(MAT)^B薬との併用に関するエビデンスを評価する。またFDAは、他のCNS抑制薬についても表示改訂が必要か否か評価し、新たな情報が得られれば更新情報を公表する予定である。

◇ ◇ ◇

^A central nervous system

^B medication-assisted therapy

◇背景

オピオイド系薬は、他の疼痛治療や鎮痛薬が使用できないか、または十分な疼痛緩和が得られない場合の疼痛管理に用いられる強力な処方箋薬である。ベンゾジアゼピン系薬は、不安、不眠症、痙攣発作などの症状の治療に広く用いられている薬剤クラスである。

◇勸告

- **医療従事者**は、オピオイド系鎮痛薬と、ベンゾジアゼピン系薬または他のCNS抑制薬との併用処方を、他の治療法が十分奏効しない患者のみに限るべきである。これらの医薬品を併用処方する場合は、それぞれの薬剤の用量・期間を、必要な臨床効果が得られる最小限とすべきである。患者と介護者に対し、呼吸緩徐または呼吸困難および/または鎮静、ならびにそれらの徴候・症状について警告すること。ベンゾジアゼピン系薬または他のCNS抑制薬(アルコールを含む)を使用している患者に、オピオイド系処方箋鎮咳薬を処方しないこと。
- **患者**は、オピオイド系薬と共に、ベンゾジアゼピン系薬または他のCNS抑制薬(アルコールを含む)を摂取している場合に、異常な浮動性めまいまたは頭部ふらふら感、極度の眠気、緩徐呼吸または呼吸困難、無反応などが発現したとき、直ちに医師の診察を受けるべきである。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

◇オピオイド系薬とベンゾジアゼピン系薬の併用

FDAが実施した2つの研究から、オピオイド系鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬の併用処方が増加していることが明らかになった。また、救急外来受診と過量摂取による死亡(処方用量、またはそれより高用量での使用による)の発生率に関する全国的データから推定すると、ベンゾジアゼピン系薬と併用したオピオイド系処方箋薬の誤用、乱用、過量摂取がますます増加していることが示されている^{1,2)}。

FDAによる1つ目の研究では、オピオイド系鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬の併用パターンについて調査・検討が行われた。2002～2014年に、オピオイド系鎮痛薬の処方・調剤を受けた年間患者数は、7,500万人から8%増の8,100万人になり、ベンゾジアゼピン系薬の処方・調剤を受けた年間患者数は、2,300万人から31%増の3,000万人となった。この期間に、オピオイド系鎮痛薬に加えてベンゾジアゼピン系薬の処方も受けていた患者の割合は41%増加したが、これは、2014年にベンゾジアゼピン系薬の併用処方を受けたオピオイド系鎮痛薬の使用者が、2002年に比べ、250万人以上増加したことになる。併用処方を受けた確率が最も高かったサブグループは、女性、65歳を超える患者、およびオピオイド系鎮痛薬の慢性的使用者であった。しかしながら、オピオイド系鎮痛薬の非慢性的使用者数は慢性的使用者数をはるかに上回っているため、絶対数においては、オピオイド系鎮痛薬の非慢性的使用者での併用処方が最も多い¹⁾。

FDAの2つ目の研究²⁾では、薬物乱用警告ネットワーク(DAWN)^Cを用いて、オピオイド系処方箋鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬の両方の医療外使用による救急外来受診を解析し、また National Vital Statistics System Multiple Cause-of-Deathのファイルを用いて、オピオイド系処方箋鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬の両方が関わっていた薬剤過量摂取による死亡例を解析した。2004～2011年に、オピオイド系鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬の両方が関わっていた医療外使用による救急外来受診率は、人口10万人あたり11人から34.2人へ増加した(傾向検定 $p < 0.0001$)。これと同期間に、処方用量またはそれより高用量を摂取し、オピオイド系鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬の両方が関わっていた薬剤過量摂取による死亡は、10万人あたり0.6人から1.7人へ増加した(傾向検定 $p < 0.0001$)。同期間に、オピオイド系処方箋鎮痛薬の過量摂取による死亡でベンゾジアゼピン系薬も関わっていた割合は、18%から31%に増加した(傾向検定 $p < 0.0001$)。

他の2つの研究では、より直接的なエビデンスが示されている^{3,4)}。ノースカロライナ州で実施された前向きのコホート研究(観察研究)で、オピオイド系鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬の併用処方・調剤を受けていた患者での過量摂取による死亡率(1万人・年あたり7.0;95%CI^D[6.3～7.8])は、オピオイド系鎮痛薬のみの処方・調剤を受けていた患者(1万人・年あたり0.7;95%CI[0.6～0.9])に比べて10倍高いことが示された³⁾。2004～2009年の退役軍人保健局^Eのデータを調査したケース・コホート研究では、オピオイド系鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬の併用処方・調剤を受けていた患者で、薬剤過量摂取による死亡リスクが上昇していたことが示されている。ベンゾジアゼピン系薬の処方歴のあるオピオイド系鎮痛薬の使用患者では、ベンゾジアゼピン系薬の処方歴のないオピオイド系鎮痛薬の使用患者と比べ、過量摂取による死亡のリスクが上昇し[ハザード比(HR) 2.33; 95%CI[2.05～2.64]]、ベンゾジアゼピン系薬を現在処方されている患者でも同じく薬剤過量摂取による死亡のリスク上昇がみられた(HR 3.86;95%CI[3.49～4.26])。さらに、ベンゾジアゼピン系薬の1日用量が高くなるほど、薬剤過量摂取による死亡のリスクが上昇していた⁴⁾。

この4研究が示すように、オピオイド系鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬との併用が増加しているとともに、併用による有害事象も増加していることから、FDAは、オピオイド系の鎮痛・鎮咳薬、およびベンゾジアゼピン系薬の製品表示に、新たな「枠組み警告」を追加するよう要求している。製品表示の「警告および使用上の注意」、「薬物相互作用」、および「患者カウンセリング情報」の項も、それに応じて改訂される予定である。

◇オピオイド系薬と他のCNS抑制薬との併用

最近の研究から、オピオイド系鎮痛薬と、ベンゾジアゼピン系薬以外のCNS抑制薬(アルコールを含む)との併用も、重篤な有害事象と関連することが示されている^{5,6)}。1つの研究では、ベンゾジアゼピン系薬が死因と判断された死亡例の77%にオピオイド系鎮痛薬が関与し、オピオイド系鎮痛薬が死因と判断された死亡例の30%にベンゾジアゼピン系薬が関与していたと報告されている。ま

^C Drug Abuse Warning Network

^D confidence interval (信頼区間)

^E Veterans Health Administration

たこの研究では、これらの死亡例における他のCNS抑制薬（バルビツール酸系薬、抗精神病薬および神経遮断薬、抗てんかん薬および抗パーキンソン病薬、麻酔薬、自律神経系作用薬、筋弛緩薬など）の関与についても解析し、オピオイド系鎮痛薬が関わっていた死亡例の多くで、これらのCNS抑制薬が関与していたことが見出された⁵⁾。別の研究では、2010年のDAWN^Cのデータを解析し、オピオイド系鎮痛薬の乱用に関連した救急外来受診の18.5%にアルコールが関与し、オピオイド系鎮痛薬関連の死亡の22.1%にアルコールが関与していたことが示された⁶⁾。

これらの研究はすべて、オピオイド系鎮痛薬を対象としたものであった。しかしながら、薬理学的特性が類似していることから、オピオイド系鎮咳薬と、ベンゾジアゼピン系薬または他のCNS抑制薬（アルコールを含む）との同時摂取にも、同様のリスクが合理的に予測される。これらの研究にもとづき、オピオイド系鎮痛薬に加え、オピオイド系鎮咳薬についても、「枠組み警告」により、他のCNS抑制薬との併用時のリスクに注意喚起することとした。

FDAは、特にオピオイド嗜癖やオピオイド依存症の治療のためMAT^B薬を使用している患者での医学的ニーズやベネフィット/リスクを評価するため、ベンゾジアゼピン系薬とMAT薬との併用に関し、入手可能なエビデンスを引き続き検討する。

文 献

- 1) Hwang CS, Kang EM, Kornegay CJ, Staffa JA, Jones CM, McAninch JK. Trends in the concomitant prescribing of opioids and benzodiazepines, 2002-2014. *Am J Prev Med* 2016;51:151-60.
- 2) Jones CM, McAninch JK. Emergency department visits and overdose deaths from combined use of opioids and benzodiazepines. *Am J Prev Med* 2015;49:493-501.
- 3) Dasgupta N, Funk MJ, Proescholdbell S, Hirsch A, Ribisl KM, Marshall S. Cohort Study of the Impact of High-dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality. *Pain Med* 2016;17:85-98.
- 4) Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ* 2015;350:h2698.
- 5) Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA* 2013;309:657-9.
- 6) Jones CM, Paulozzi LJ, Mack KA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol involvement in opioid pain reliever and benzodiazepine drug abuse-related emergency department visits and drug-related deaths - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:881-5.

関連情報

•FDAのオピオイド系薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>

薬剤情報【原文の表に、安全情報部にて日本の販売状況を追加して作成(米国販売名は省略)】

◇オピオイド系処方箋鎮痛薬およびオピオイド系処方箋鎮咳薬

米国 一般名	日本		
	一般名(JAN)	承認および販売状況	薬効分類(治療目的)
alfentanil	—	未承認	—
buprenorphine	ブプレノルフィン, ブプレノルフィン塩酸塩 JP17	承認済	鎮痛剤
butorphanol	ブトルファノール酒石酸	2011年3月末販売中止	鎮痛剤
codeine	コデインリン酸塩水和物 JP17,	承認済	鎮咳・鎮静・鎮痛剤, 激しい下痢の改善
dihydrocodeine	ジヒドロコデインリン酸塩 JP17	承認済	鎮咳剤
fentanyl	フェンタニル, フェンタニルクエン酸塩 JP17	承認済	癌性疼痛治療薬
hydrocodone	—	未承認	—
hydromorphone	ヒドロモルフォン塩酸塩	国内製造販売承認申請(2016/03/31)	—
meperidine	—	未承認	—
methadone	メサドン塩酸塩	承認済	癌性疼痛治療薬
morphine (ATCコード)	モルヒネ塩酸塩水和物 JP17, モルヒネ硫酸塩水和物 JP17	承認済	鎮痛・鎮静・鎮痙・鎮咳, 激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制
oxycodone	オキシコドン塩酸塩水和物 JP17	承認済	癌性疼痛治療薬
oxymorphone	—	未承認	—
pentazocine	ペンタゾシン JP17, 塩酸ペンタゾシン	承認済	鎮痛剤
remifentanil	レミフェンタニル塩酸塩	承認済	成人: 全身麻酔の導入および維持における鎮痛 小児: 全身麻酔の維持における鎮痛
sufentanil	—	未承認	—
tapentadol	タペンタドール塩酸塩	承認済	癌性疼痛治療薬
tramadol	トラマドール塩酸塩	承認済	癌性疼痛・慢性疼痛治療薬

◇ベンゾジアゼピン系薬および他のCNS抑制薬

米国 一般名	日本		
	一般名(JAN)	承認および販売状況	薬効分類(治療目的)
ベンゾジアゼピン系薬			
alprazolam	アルプラゾラム JP17	承認済	抗不安薬
chlordiazepoxide	クロルジアゼポキシド JP17	承認済	抗不安薬
clobazam	クロバザム	承認済	抗てんかん薬
clonazepam	クロナゼパム JP17	承認済	抗てんかん薬
clorazepate	クロラゼブ酸二カリウム JP17	承認済	抗不安薬
diazepam	ジアゼパム JP17	承認済	抗不安薬
estazolam	エスタゾラム JP17	承認済	睡眠薬
flurazepam	フルラゼパム塩酸塩 JP17	承認済	睡眠薬
lorazepam	ロラゼパム JP17	承認済	抗不安薬
oxazepam	オキサゼパム	販売中止 (1999/11/30)	—
quazepam	クアゼパム	承認済	睡眠薬
temazepam	—	未承認	—
triazolam	トリアゾラム	承認済	睡眠薬
その他の睡眠薬および鎮静薬			
butabarbital sodium	—	未承認	—
eszopiclone	エスゾピクロン	承認済	睡眠薬
pentobarbital	ペントバルビタールカルシウム JP17	承認済	催眠鎮静剤
ramelteon	ラメルテオン	承認済	睡眠薬
secobarbital sodium	セコバルビタールナトリウム	承認済	催眠鎮静剤
suvorexant	スボレキサント	承認済	睡眠薬
zaleplon	ザレプロン	未承認	—
zolpidem	ゾルピデム酒石酸塩 JP17	承認済	睡眠薬
筋弛緩薬			
baclofen	バクロフェン JP17	承認済	抗痙縮剤
carisoprodol	カリソプロドール	未承認	—
chlorzoxazone	クロルゾキサゾン	承認済	筋弛緩剤
cyclobenzaprine	—	未承認	—

dantrolene	ダントロレンナトリウム水和物 JP17	承認済	痙性麻痺緩解剤・悪性症候群治療剤
metaxalone	—	未承認	—
methocarbamol	メトカルバモール	承認済	骨格筋痙攣弛緩剤
orphenadrine	—	未承認	—
tizanidine	チザニジン塩酸塩 JP17	承認済	筋緊張緩和剤
抗精神病薬			
aripiprazole	アリピプラゾール	承認済	<ul style="list-style-type: none"> ・統合失調症の治療 ・双極性障害における躁症状の改善 ・うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の改善 ・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の改善
asenapine	アセナピンマレイン酸塩	承認済	統合失調症治療薬
cariprazine	カリプラジン塩酸塩	国内開発中 (PhaseIIb/III; 2016/08/02 現在)	—
chlorpromazine	クロルプロマジン塩酸塩 JP17, クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩	承認済	統合失調症, 躁病, 神経症における不安・緊張・抑うつ, 悪心・嘔吐, 吃逆, 破傷風に伴う痙攣, 麻酔前投薬, 人工冬眠, 催眠・鎮静・鎮痛剤の効力増強
clozapine	クロザピン	承認済	治療抵抗性統合失調症治療薬
fluphenazine	フルフェナジンデカン酸エステル, フルフェナジンマレイン酸塩	承認済	統合失調症治療薬
haloperidol	ハロペリドール JP17, ハロペリドールデカン酸エステル	承認済	統合失調症, 躁病治療薬
iloperidone	—	未承認	—
loxapine	—	未承認	—
lurasidone	ルラシドン塩酸塩	国内開発中 (PhaseIII; 2016/08/22 現在)	—
molindone	—	未承認	—
olanzapine	オランザピン	承認済	統合失調症, 双極性障害における躁症状およびうつ症状の改善

paliperidone	パリペリドン, パリペリドン パルミチン酸エステル	承認済	統合失調症治療薬
perphenazine	ペルフェナジン JP17, ペ ルフェナジンフェンジゾ酸 塩, ペルフェナジンマレイ ン酸塩 JP17	承認済	統合失調症, 術前・術後の悪 心・嘔吐, メニエル症候群(眩 暈, 耳鳴)の改善
pimavanserin	—	未承認	—
quetiapine	クエチアピソフマル酸塩 JP17	承認済	統合失調症治療薬
risperidone	リスベリドン JP17	承認済	・統合失調症治療薬 ・小児期の自閉スペクトラム 症に伴う易刺激性の改善
thioridazine	チオリダジン塩酸塩 JP17	国内販売中止 (2005/12/31)	—
thiothixene	—	未承認	—
trifluoperazine	塩酸トリフロペラジン, トリ フロペラジンマレイソ酸塩	国内販売中止 (2014/03/31)	—
ziprasidone	塩酸ジプラシドン水和物	国内開発 PhaseIII (2016/08/24) 現在	—

Vol.14(2016) No.20(10/06) R03

【米FDA】

●医薬品の安全性に関する表示改訂のデータベース

Drug Safety Labeling Changes (SLC) Database

Drug Safety and Availability

通知日:2016/09/01

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm517519.htm>

「医薬品の安全性に関する表示改訂 (SLC)^A」プログラムは、2016年9月1日付で、FDA医薬品評価センター (CDER)^Bのコミュニケーション部 (OCOMM)^Cが管理することとなった^D。OCOMMは新たなSLCのデータベースを開設し、検索およびダウンロード可能なフォーマットでSLCデータの公開を開始した。

このデータベースにより、医療ITベンダーはSLCに関する情報をより効率的に収集・整理・配信できるようになる。SLCに関する情報を医療ベンダーにできるだけ迅速かつ効率的に提供することで、医療従事者が頻繁に利用するシステムへのデータの取り込みが容易になる。最終的に、医療従事者や消費者がこれらの重要な安全性データに速やかにアクセスできるようになり、患者の健康増進につながることをFDAは期待している。

SLCデータベースは2016年1月以降に承認された安全性表示改訂を提供する。2016年1月以前のデータは、引き続きMedWatchのウェブサイト^Eで閲覧可能である。

~~~~~  
以下に、SLCデータベースのクイックリファレンス<sup>F</sup>を参照した検索例を示す。医薬品名検索については、本号記事p.4掲載のlevofloxacinを例とした。【安全情報部】

◇SLCデータベースでの検索例

◇下記の検索サイトにアクセス

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm>

◇医薬品名(販売名または一般名)や有効成分で検索する方法

検索には予測テキスト入力が可能である。アルファベット3文字以上入力すると医薬品名の候補が表示される。

<sup>A</sup> Drug Safety Labeling Change

<sup>B</sup> Center for Drug Evaluation and Research

<sup>C</sup> Office of Communications

<sup>D</sup> それ以前はコミッショナー事務局 (Office of the Commissioner) の MedWatch プログラムが管理していた。(訳注)

<sup>E</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm2007304.htm>

<sup>F</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518488.htm>

**Drug Name Search**

Drug Name or Active Ingredient:

- LEVAQUIN
- LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE
- LEVOFLOXACIN**
- LEVONORGESTREL

◇日付で検索する方法

日付の範囲を入力する(2016年1月以降)。チェックを外さなければ製品表示のすべての項について検索される。

**Date Search**

For Safety Labeling Changes before January 1, 2016 see the [MedWatch Safety Labeling Page](#)

Date Range:

**Labeling Section:**

Boxed Warning                       Warnings and Precautions                       Drug Interactions

Contraindications                       Adverse Reactions                       Use in Specific Populations

PCI/PI/MG (Patient Counseling Information/Patient Information/Medication Guide)

◇検索結果の絞り込み/結果の選択

複数の検索結果が得られた場合、結果にフィルターをかける(①)、項目ごとにソートする(②)、または該当する医薬品名を選択する(③)。

Levofloxacin[‘Levaquin’]での検索例

Filter results:

②                      ②                      ②                      ②

| Drug Name ⇅ | Active Ingredient ⇅ | Application Number ⇅ | Supplement Date ⇅ | Database Updated ⇅ |
|-------------|---------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| ③ LEVAQUIN  | LEVOFLOXACIN        | 020634               | 07/26/2016        | 08/30/2016         |
| LEVAQUIN    | LEVOFLOXACIN        | 020635               | 07/26/2016        | 08/30/2016         |
| LEVAQUIN    | LEVOFLOXACIN        | 021721               | 07/26/2016        | 08/30/2016         |

③

①

◇データファイルのダウンロード

検索結果から医薬品名を選択すると下記の画面が開き、製品表示改訂箇所が示される。承認された製品表示のダウンロードおよびCSVフォーマットでの保存が可能である。

## Drug Safety Labeling Changes (SLC)

[SHARE](#) [TWEET](#) [LINKEDIN](#) [PIN IT](#) [EMAIL](#) [PRINT](#)

[Sign up for SLC Alerts](#) | [Quick Reference](#)

[SLC Home](#)

**販売名**

**LEVAQUIN** (#020634)

**一般名**

**(LEVOFLOXACIN)**

Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

[Collapse All](#) [Expand または Collapse をクリックして、表示を展開、または折り畳む](#) [Download Data](#)

07/26/2016 (SUPPL-67)

[Approved Drug Label \(PDF\)](#) ここをクリックすると承認された製品表示をダウンロードできる

**Boxed Warning**

**WARNING: SERIOUS ADVERSE REACTIONS INCLUDING TENDINITIS, TENDON RUPTURE, PERIPHERAL NEUROPATHY, CENTRAL NERVOUS SYSTEM EFFECTS AND EXACERBATION OF MYASTHENIA GRAVIS**

Fluoroquinolones, including LEVAQUIN®, have been associated with disabling and potentially irreversible serious adverse reactions that have occurred together including:

- Tendinitis and tendon rupture
- Peripheral neuropathy
- Central nervous system effects

Discontinue LEVAQUIN immediately and avoid the use of fluoroquinolones, including LEVAQUIN, in patients who experience any of these serious adverse reactions. Fluoroquinolones, including LEVAQUIN, may exacerbate muscle weakness in patients with myasthenia gravis. Avoid LEVAQUIN in patients with known history of myasthenia gravis.

Because fluoroquinolones, including LEVAQUIN, have been associated with serious adverse reactions, reserve LEVAQUIN for use in patients who have no alternative treatment options for the following indications:

- Acute exacerbation of chronic bronchitis
- Acute uncomplicated cystitis
- Acute sinusitis

**5 Warnings and Precautions**

**Disabling and Potentially Irreversible Serious Adverse Reactions Including Tendinitis and Tendon Rupture, Peripheral Neuropathy, and Central Nervous System Effects (addition)**

- Fluoroquinolones, including LEVAQUIN, have been associated with disabling and potentially irreversible serious adverse reactions from different body systems that can occur together in the same patient. Commonly seen adverse reactions include tendinitis, tendon rupture, arthralgia, myalgia, peripheral neuropathy, and central nervous system effects (hallucinations, anxiety, depression, insomnia, severe headaches, and confusion). These reactions can occur within hours to weeks after starting LEVAQUIN. Patients of any age or without pre-existing risk factors have experienced these adverse reactions.
- Discontinue LEVAQUIN immediately at the first signs or symptoms of any serious adverse reaction. In addition, avoid the use of fluoroquinolones, including LEVAQUIN, in patients who have experienced any of these serious adverse reactions associated with fluoroquinolones.

**Peripheral Neuropathy (new sentences added)**

- Fluoroquinolones, including LEVAQUIN, have been associated with an increased risk of peripheral neuropathy. Cases of sensory...
- ...minimize the development of an irreversible condition...Avoid fluoroquinolones, including LEVAQUIN, in patients who have previously experienced peripheral neuropathy.

ここをクリックするとデータを CSV ファイルでダウンロードできる



Vol.14 (2016) No.20 (10/06) R04

【 英MHRA 】

●Levonorgestrel含有緊急避妊薬:肝酵素を誘導する薬剤との相互作用と避妊効果に関する助言  
Levonorgestrel-containing emergency hormonal contraception: advice on interactions with hepatic enzyme inducers and contraceptive efficacy

Drug Safety Update Volume 10, Issue 2, September 2016

通知日:2016/09/15

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/553274/Sept\\_2016\\_DSU.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/553274/Sept_2016_DSU.pdf)

◇要約

肝酵素CYP3A4誘導作用のある医薬品やハーブ薬は、levonorgestrelの血中濃度を低下させるため、levonorgestrelの緊急避妊薬としての効果が減弱する可能性がある。

◇医療従事者向け助言(改訂版)

- 肝酵素チトクロムP450 3A4(CYP3A4)誘導作用のある薬剤(次ページ参照)を直近の4週間以内に使用したことのある女性が緊急避妊法を必要とする場合には:
  - ホルモン薬以外の緊急避妊法, すなわち銅付加子宮内避妊具を使用することが望ましい。
  - これを選択できない場合, levonorgestrelを通常用量(1.5 mg)の2倍の3 mg(すなわち2パック)使用すること。
- このような女性については:
  - 肝酵素誘導剤に影響されない, 有効性の高い継続的な避妊法について助言を行う(Faculty of Sexual and Reproductive Healthcareのガイダンス<sup>A</sup>を参照)。
  - Levonorgestrel含有緊急避妊薬の使用後, 妊娠していないことを確認するため妊娠検査を受けるよう助言する。
  - それにもかかわらず妊娠した場合は, 速やかに医師の診察を受けるよう助言する。

この改訂された助言は, 現行のガイダンス<sup>A</sup>に沿ったものであり, 女性が一貫性ある助言を受けられるようにするため, 処方箋薬, 非処方箋薬の両方に適用される。

今回の助言にもとづき, 医療従事者および患者向けの製品情報, ならびにlevonorgestrel含有緊急避妊薬の外装表示も改訂中である。

◇ ◇ ◇

<sup>A</sup> <https://www.fsrh.org/documents/ceu-guidance-drug-interactions-with-hormonal-contraception-jan/>

#### ◇Levonorgestrel含有緊急避妊薬

##### ◇適応および用量

Levonorgestrel含有緊急避妊薬は、避妊措置に失敗したまたは避妊措置を講じなかった性交後72時間(3日)以内に服用し、望まない妊娠を回避するために用いる。避妊措置を講じなかった性交後、速やかに使用するほど有効性が高まる。

Levonorgestrel含有緊急避妊薬は、処方箋薬および非処方箋薬として1.5 mg錠(1回1錠使用)、処方箋薬として0.75 mg錠(1回2錠使用)が販売されている。

##### ◇肝酵素誘導剤がlevonorgestrelの代謝に及ぼす影響

肝酵素誘導剤(主としてCYP3A4誘導剤)をlevonorgestrelと同時に使用した場合、levonorgestrelの代謝が促進される。

抗レトロウイルス薬のefavirenz(HIV治療薬)をlevonorgestrelと同時に使用した場合、levonorgestrelの血漿中濃度(AUC)が約50%低下する<sup>1)</sup>。すべてのCYP3A4誘導剤についてデータが得られているわけではないが、levonorgestrel配合の混合型ホルモン避妊薬に関する研究から、肝酵素誘導作用のある他の医薬品またはハーブ薬も、血漿中濃度を同様に低下させる可能性があることが示されている。Levonorgestrel配合の混合型ホルモン避妊薬にはすでに、別の避妊法を追加するか代替の避妊法を用いることとした助言が記載されている。

肝酵素誘導作用のある医薬品の使用中止後も、CYP3A4酵素レベルの高い状態が最大4週間持続することがある。

Levonorgestrelの血漿中濃度低下のため、levonorgestrel含有の緊急避妊用ホルモン剤の効果が減衰する可能性がある。

##### ◇Levonorgestrelの血漿中濃度を低下させる肝酵素誘導剤の例

例えば下記の疾患の治療薬などがある：

- てんかん治療薬(バルビツール酸系薬, primidone, phenytoin, carbamazepineなど)
- 結核治療薬(rifampicin, rifabutinなど)
- HIV治療薬(ritonavir, efavirenzなど)
- 真菌感染症治療薬(griseofulvinなど)

セイヨウオトギリソウ(St John's wort)を含有するハーブ薬も、levonorgestrelの血漿中濃度を低下させる。

このような相互作用の例をさらに調べるには、British National Formulary<sup>B</sup>を参照すること。University of Liverpool HIV Drug Interaction Checker<sup>C</sup>にも薬物相互作用に関する有益なチャートが掲載されている。

<sup>B</sup> <https://www.evidence.nhs.uk/formulary/bnf/current/a1-interactions/list-of-drug-interactions/progestogens/levonorgestrel>

<sup>C</sup> <http://www.hiv-druginteractions.org/>

#### ◇肝酵素誘導剤を使用中または最近使用した女性における緊急避妊薬としてのlevonorgestrelの用量

銅付加子宮内避妊具の使用ができない、または使用を望まない女性で、過去4週間以内に肝酵素誘導剤を使用したことがある場合に緊急避妊薬を用いるとき、levonorgestrelの血漿中濃度の低下を補うため、levonorgestrelを通常用量の2倍使用すべきである(1.5 mgから3mgへ、すなわち2パック)。用法に関する他の指示は通常用量の場合と同じである。

このような場合、高用量により副作用のリスクが上昇することはないと考えられている。

#### ◇肝酵素誘導剤:妊娠中の曝露

上述した肝酵素誘導剤の中には、妊娠中での曝露と先天性欠損のリスク上昇との関連がみられているものがある(詳細情報はそれぞれの医薬品の製品概要<sup>D</sup>を参照)。そのため、肝酵素誘導剤を使用している女性に対しては有効性の高い通常の避妊法について助言を行い、levonorgestrel含有の緊急避妊薬の使用後に妊娠していないことを確認することが重要である。

#### ◇女性向け情報シート

今回の助言の重要ポイントは女性向け情報シート<sup>E</sup>に記載されており、女性に助言する際に役立つと思われる。

#### 文献

- 1) Carten ML et al. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and efavirenz. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012; article ID: 137192.

#### 関連情報

- 2016年5月付でEMAが発行した同様の内容の通知:  
Questions and answers on Levonelle and associated names (levonorgestrel, 1500 microgram tablets)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Levonelle\\_13/WC500211777.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Levonelle_13/WC500211777.pdf)
- ホルモン避妊薬の薬物相互作用に関するFaculty of Sexual and Reproductive Healthcareのガイダンス:肝酵素誘導剤に影響されない、有効性の高い避妊法についての助言:  
<https://www.fsrh.org/documents/ceu-guidance-drug-interactions-with-hormonal-contraception-jan/>
- 緊急避妊法に関するFaculty of Sexual and Reproductive Healthcareのガイダンス:  
<https://www.fsrh.org/documents/ceu-emergency-contraception-jan-2012/>

<sup>D</sup> summary of product characteristics

<sup>E</sup> [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57d7d2d840f0b6533a000046/Levonorgestrel\\_patient\\_sheet.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57d7d2d840f0b6533a000046/Levonorgestrel_patient_sheet.pdf)

---

### 参考情報

※2016年8月9日付で, EMAからreferralレビュー完了を受けて同様の通知が行われている。

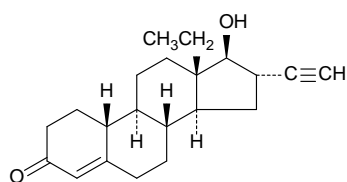
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Levonelle\\_1500\\_microgram\\_tablets\\_and\\_associated\\_names/human\\_referral\\_000405.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Levonelle_1500_microgram_tablets_and_associated_names/human_referral_000405.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

※2016年9月15日付で, 英MHRAからこの件に関するプレスリリースが発表されている。

<https://www.gov.uk/government/news/emergency-contraceptive-affected-by-other-medicines-regulator-issues-new-guidance>

### 薬剤情報

©Levonorgestrel [レボノルゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬, 緊急避妊薬] 国内: 発売済  
海外: 発売済



以上

---

### 連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子