

# 医薬品安全性情報 Vol.2 No.23(2004/12/09)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

### 各国規制機関情報

- ・[ Depo-Provera ] (medroxyprogesterone) 避妊薬による骨への影響に関する処方勧告の更新 [英 MHRA] ..... p.1
- ・[ Vioxx ] (rofecoxib) と最近の問題ならびに科学の信頼性とピアレビューに関する当局の継続方針に関する FDA の声明 [米 FDA] ..... p.3
- ・[‘Depo-Provera’] (medroxyprogesterone) 避妊用注射剤の長期使用に関する枠組み警告の追加 [米 FDA] ..... p.6
- ・FDA は isotretinoin のリスク管理プログラム強化を発表 [米 FDA] ..... p.6
- ・梅毒感染患者治療に対する [ Bicillin C-R ] (benzathine benzylpenicillin and procaine benzylpenicillin) の不適切な使用 [米 FDA] ..... p.8
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2004年9月) [米 FDA] ..... p.10
- ・[ Depo-Provera ] ( medroxyprogesterone ) の骨密度への影響の可能性 [カナダ Health Canada] ..... p.11
- ・[ Crestor ] (rosuvastatin) に関する安全性情報の更新 [カナダ Health Canada] ..... p.11

### 各国規制機関情報(2004/12/01 現在)

#### 【 英 MHRA 】

#### Updated guidance on the use of Depo-Provera contraception (2004/11/18)

#### [ Depo-Provera ] (medroxyprogesterone) 避妊薬使用に関するガイダンス更新

#### Updated prescribing advice on the effect of [ Depo-Provera ] contraception on bones

#### [ Depo-Provera ] 避妊薬による骨への影響に関する処方通達の更新

注射製剤避妊薬である[‘Depo-Provera’] (medroxyprogesterone) による骨密度の減少作用は以前から知られており、処方情報にも警告の記載がある。この作用に関する新たな情報、特に思春期における使用に関する研究結果に基づいて、CSM (Committee on Safety of Medicines) が以下の内容の使用ガイダンスの更新を通知した。

#### 処方医に対する CSM からの新規勧告

- ・思春期において、[‘Depo-Provera’] は避妊の第一選択として使用可能である。しかし、使用前に患者との話し合いで他の方法を使用できないか検討すべきである。
- ・すべての年齢の女性において、2 年以上の継続使用を希望する場合は、治療のリスクとベネフィット

を注意深く再評価する必要がある。

- ・生活様式上かつ/または医学的に明らかな骨粗鬆症のリスクファクターを持つ女性については、他の避妊方法を検討すべきである。

BMD (骨密度) に関して注意すべき[‘Depo-Provera’]の作用

- ・[‘Depo-Provera’]が、使用する女性の多くに BMD を減少させることは十分に確立されている。
- ・この BMD に関する作用が将来的に骨粗鬆症や骨折のリスクを増大するかは不明である。
- ・BMD の減少は、初期の数年間使用期間に依存し、その後一定に止まると思われる。
- ・BMD は[‘Depo-Provera’]の投与中止時に回復し始めるというエビデンスがいくつかあるが、回復の程度は現在不明で、投与期間に関連する可能性がある。
- ・[‘Depo-Provera’]は、骨塩沈着の過程が通常と逆転している可能性のある思春期において、より影響が大きいかも知れない。この群の最大骨量到達に関して[‘Depo-Provera’]の影響は不明である。

#### 背景

[‘Depo-Provera’]は12週ごとに筋肉内投与する、progestogen成分のみの長時間作用型の避妊薬である。[‘Depo-Provera’]を使用する女性の多くは、estrogenに忍容性がないか避妊薬の毎日の服用に対応できないことを理由に本剤を使用している。

すでに行われた研究において、[‘Depo-Provera’]が本剤使用者の BMD を減少させることが示され、数年前から製品情報に警告が記載されている。

成人女性において、BMD は[‘Depo-Provera’]の使用中止時に回復し始めると考えられ、少数例のデータでは、以前[‘Depo-Provera’]を使用していた女性と使用歴がない女性と比較して、閉経時には BMD に差がないと思われることが示された。しかし、回復の程度は本剤の使用期間に依存することを示すデータもいくつかある。

思春期においては、最大骨量への到達がその後の骨粗鬆症のリスクを減少するファクターとして重要であると認識されている。通常なら BMD が増加する思春期に[‘Depo-Provera’]が BMD の減少を生じるという最近のエビデンスがある。このため、思春期の[‘Depo-Provera’]の影響は成人における影響より深刻である可能性がある。成人と同様に、思春期においても影響は可逆的であるというエビデンスもいくつかあるが、[‘Depo-Provera’]を使用しなかった場合に到達するレベルまで BMD が回復するかどうかは不明である。思春期における BMD 上昇の逆転現象は共通して観察されるが、これらの知見の臨床的な意味は不明である。

どの年齢においても[‘Depo-Provera’]の使用が将来的に骨粗鬆症や骨折のリスクの増加に関連するというエビデンスは現在ないが、この可能性は[‘Depo-Provera’]処方時に検討すべきである。更に詳しい調査を続行中である。

#### 文献

- 1) Cundy T et al., BMJ 1991;303:13-16
- 2) Cromer BA et al., J Paediatrics 1996;129:671-6
- 3) Pettiti DB et al., Obs & Gynaecol 2000;95:736-744
- 4) Scholes D et al., Epidemiology 2002;13:581-7

- 5) Cundy T et al., BMJ 1994;308:1567-8
- 6) Orr-Walker BJ et al., Clin Endocrinol. 1998;49:615-618
- 7) Cundy T et al., Am J Obs Gynae. 2002;186:978-983
- 8) Edwards CP et al., J Paediatr Adolesc Gynaecol 1998;11:201-210
- 9) Lara-Torre E at al., J Paediatr Adolesc Gynaecol 2004;17

<http://medicines.mhra.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>

[http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/Depo-Provera\\_letterhealthpr ofs\\_181104.pdf](http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/Depo-Provera_letterhealthpr ofs_181104.pdf)

・[‘Depo-Provera’]の使用女性への情報シート

[http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/Depo-Provera\\_infowomen\\_181104.pdf](http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/Depo-Provera_infowomen_181104.pdf)

・[‘Depo-Provera’]の骨への影響に関する Q&A

[http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/Depo-Provera\\_QA\\_181104.pdf](http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/Depo-Provera_QA_181104.pdf)

メドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone , 黄体ホルモン剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 【 米 FDA 】

### 1. FDA Statement (2004/11/17)

#### FDA Statement on [ Vioxx ] and Recent Allegations and the Agency's Continued Commitment to Sound Science and Peer Review

#### [ Vioxx ](rofecoxib)と最近の問題ならびに科学の信頼性とピアレビューに関する当局の継続方針に関する FDA の声明

FDA は、副長官 Lester M. Crawford 氏による以下の声明を発表した。

過去数週間において、「COX-2 阻害剤」の[ Vioxx ] (rofecoxib)に関する FDA の承認と市販後レビューについて、様々な問題が報じられている。同薬については、スポンサーである Merck 社が 2004 年 9 月 30 日に市場から自主回収している。この件に関する当局の取り組みを一層明確に示すため、本声明を発表する。ここでは次の 4 点について扱う。

- ・FDA ODS (Office of Drug Safety) の業務に関する問題
- ・英国の医学雑誌「Lancet」に提出された科学論文に関する問題
- ・近く行なわれる FDA の COX-2 阻害剤に関する諮問委員会に Curt Furberg 博士の出席問題
- ・市販薬の安全性プログラム強化を目的とした FDA の最近の発表に関する詳細情報

第一の問題として、FDA が委託し、Center for Drug Evaluation の ODS が管理する市販後レビューの取り扱いについて申し立てがなされている。特に、市販後調査の遂行と公表の過程に関して懸念が示されている。この懸念には、ODS 幹部がプロジェクト担当官による結論に同意せず、結論を変えようとし

たという主張も含まれている。当局の医薬品安全性プログラムに対する国民の信頼性を確保するため、本件に関して全事実を公表することが急務と考えている。

2001年、ODSのプロジェクト担当官は、COX-2阻害剤の心血管系における安全性について、Office of Drug SafetyとKaiser Permanente of Northern Californiaが科学面で協力関係を結ぶことに関心を示していた。2001年8月、FDAはこの予備プロジェクトに一部研究費を提供し、更にその翌年にも提供を行い、また、上記のプロジェクト担当官が本プロジェクトの管理者をつとめている。

本年2月、このプロジェクト担当官は、フランスのボルドーで8月に開催された国際薬剤疫学学会(ISPE)会合での発表用として、ISPEに要旨を提出した。この要旨には、患者約140万人に及ぶ最終的な調査対象集団および調査対象事象について記載されていたが、調査結果は含まれていなかった。

8月11日、レビューと許可を受けるため、この草稿はODS内におけるプロジェクト担当官の上司に提出された。この時点において、ODS内の上司は、即座に本プロジェクト担当官の調査研究がもつ重要性を認識し、FDAレビュー用の調査報告書を作成するとともに、ピアレビュー学術誌に発表する必要があると考えた。

FDA内の科学者の中には、この要旨における結論の一部に疑問をもつ者もいた。結果として、プロジェクト担当官は結論を改めることを選び、彼自身の言葉で言えば「自分の固い信念を曲げることなく(without compromising my deeply held convictions)」これを実行した。

8月にボルドーでポスター発表が行われ、その際には公開の議論が行われた。このプロジェクト担当官が帰国すると、ODS内の彼の上司は、この知見に関する報告書案を2週間以内に提出するよう求めた。この報告書は、レビューを行うCenter for Drug Evaluationに9月30日まで提出されず、提出されたのは[Vioxx]が自主回収された後であった。FDAの上級医薬専門官は、これより以前に、本報告書あるいはその基礎データを得ていなかった。

第二の問題点は、このプロジェクト担当官が最近になって、自身の知見を論文として雑誌「Lancet」に投稿した旨、上司に報告したことである。この担当官は、長年にわたり定着しているピアレビューも、またFDAの科学者により提出される科学論文に対して定められているclearance(許可)を受けることなく論文を投稿していた。通常のピアレビューを受けていないにもかかわらず、この論文が「Lancet」に受理されたことが判明した際に、FDAのCDER(Center for Drug Evaluation and Research)所長がその科学的ピアレビューの過程を受けていない旨、同誌の編集長に連絡を取っている。

第三に、最近、臨床試験デザインの専門家であるCurt Furberg博士に対するFDAの対応について、様々に取り沙汰されている。当局は、2005年早期に開催予定の関節炎薬諮問委員会(Arthritis Drugs Advisory Committee)の会合において、COX-2阻害剤について議論する予定である。Furberg博士は関節炎薬諮問委員会のメンバーではない。しかしながら、当局の準備手順の一環として、先週、同諮問委員会の担当職員は、Furberg博士が同会合に対しコンサルタントとして大いに貢献し得ると考え、出席の可否を確認するため、通常の手続きに従って同博士に連絡を取った。Furberg博士は、最近行われたAmerican Heart Associationの会合におけるCOX-2阻害剤をめぐる議論に関連して、自身の最近の活動について職員の1人と話し合っている。この話し合いによれば、Furberg博士は、意見が偏る可能性があるため、同諮問委員会に参加できないだろうとしている。しかし、諮問委員会の準備はなお進

行中であり、いずれの FDA 当局者も、次期会合に Furberg 博士は参加できないと示唆するのは時期尚早であり、関連情報がなおすべて出揃っていないため、Furberg 博士の参加についてはまだ決定されていない。

第四に、FDA は、市販医薬品のレビューにおける公開性と透明性の確保という方針を長年もっており、この方針は文書でも十分に周知されている。事実、[ Vioxx ]および抗うつ薬の市販後レビューは FDA により開始され、研究費提供も行われており、FDA の ODS が管理してきた。このことが、本システムが機能していることを明示している。このような状況にあるものの、2 週間前に当局は、本プログラムを強化するための追加措置を発表した。この追加措置は、最近上市された医薬品のモニタリングを改善するためにデザインされた大規模なイニシアチブという形で発表されている。

FDA イニシアチブの骨子は次のとおりである。

- ・IOM (Institute of Medicine) による Drug Safety System に関する大規模な研究への資金提供
- ・ODS における常任理事の任命
- ・医薬品安全性とリスク管理に関する一連のワークショップおよび会議の開催
- ・リスク管理に関するガイダンスの公表

医薬品のリスク管理において科学的なピアレビューが重要であることを強調しておきたい。ピアレビューは非常に重要であり、当局では医薬品安全性イニシアチブの一環として、FDA 内部での科学的見解の相違が FDA の意思決定過程で完全に取り込まれるようにするため、プロセスの改善にも取り組んでいる。

他機関と同様 FDA においても、通常、科学分野では率直な議論と自由な意見交換が行われ、それに続いて意見の集約が図られる。FDA が組織としてある結論に達すると、全員がそれを遂行することになる。

真に科学的な面から見解の不一致が生じ、解決できない場合もあるが、このような食い違いは公衆衛生に重大な影響を及ぼすおそれがある。この点を考慮し、当局の新しいプログラムでは、決定に直接関与しない特別委員会、FDA および外部専門家によるレビューの機会が提供されている。

FDA は、日常的に直面するしばしば難しい科学的問題について、率直かつ活発な内部討論を行うことを奨励している。最終的には、当局はエビデンス(今回の場合には COX-2 阻害剤のベネフィットとリスク)について熟考した上で、当該製品を許可すべきか否かについて、国民の側に立って決定しなければならない。これは責任の重い業務であるが、FDA は日々取り組んできており、また今後も取り組み続けるものである。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01136.html>

ロフェコキシブ(rofecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤)国内:Phase III 中止(HP 上に発表, 2004/10/01 現在) 海外:世界市場から回収(2004/09/30)

## 2. FDA Talk Paper (Web 掲載日 2004/11/19, 通知日 2004/11/18)

### Black Box Warning Added Concerning Long-Term Use of Depo-Provera Contraceptive Injection [‘Depo-Provera’] (medroxyprogesterone)

#### 避妊用注射剤の長期使用に関する枠組み警告の追加

FDA は本日、既に避妊のため女性に使用が承認されている注射剤、[‘Depo-Provera’] (medroxyprogesterone) 避妊用注射剤のラベリングに枠組み警告を追加することを通知した。これは、長期の使用により骨密度の減少を生じる可能性があることを強調するものである。

[‘Depo-Provera’] 避妊用注射剤は世界中で避妊を目的として数十年間使用されており、安全で有効な避妊薬であるが、FDA および製造業者である Pfizer 社は、医師や患者がこの重要な情報を確実に入手できるように今回の措置を行う。

[‘Depo-Provera’] の枠組み警告では、本剤の長期の使用が骨密度の著しい減少を生じる可能性があり、また投与が長期にわたるほど骨密度の減少が大きいことを強調している。この骨密度の減少は本剤投与中止後も完全に回復しない可能性がある。従って枠組み警告では、長期(例えば 2 年以上)の避妊法としては、他の避妊方法が不適当である場合に限り、[‘Depo-Provera’] 避妊用注射剤を使用すべきであるとしている。

枠組み警告は、薬剤特有の特に重篤な問題を強調し、医療関係者が薬剤に関連する合併症の可能性をはっきりと理解できるよう施されるものである。枠組み警告は、重篤な副作用に関連する医薬品を最大のベネフィットと最小のリスクで処方する方法に関する重要な情報を医師に提供する。

骨密度に関する本剤の長期の影響を明らかにしたデータについて医薬品製造者と FDA が分析を行った結果、枠組み警告が追加された。

ラベリング上の枠組み警告に加えて、医薬品製造業者は本剤を処方する可能性のある医師に対し、長期治療の BMD(骨密度)への影響に関するドクターレターを発行する。また、薬剤と共に交付される患者用情報シートに新規の情報を組み込む予定である。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Depo>

## 3. FDA Talk Paper (2004/11/23)

### FDA Announces Enhancement to Isotretinoin Risk Management Program

#### FDA が isotretinoin のリスク管理プログラム強化を発表

FDA は本日、[‘Accutane’] (isotretinoin) およびそのジェネリック品に対する RiskMAP (risk minimization action plan) の強化を発表した。Isotretinoin は、他の治療法に反応しない特殊なタイプの重篤なざ瘡(重篤な難治性の結節性(nodular type)ざ瘡)治療に対して適応がある薬剤である。強化後の RiskMAP の目標は isotretinoin の胎児への曝露に関連する先天異常のリスクの減少である。

RiskMAP の強化には、医薬品安全性・リスク管理諮問委員会(Advisory Committee of the Drug Safety and Risk Management) および皮膚科・眼科用剤諮問委員会(Dermatologic and Ophthalmic Drug Advisory Committees) の 2004 年 2 月の合同委員会の勧告を、当局および販売業者が検討した結果を反映した。皮膚科・眼科用剤諮問委員会は現在、SMART( System to Manage Accutane Related

Teratogenicity) プログラムとして知られる isotretinoin のリスク管理プログラムを実施している。SMART は isotretinoin の胎児への曝露をより減少させるため、2002 年の当局の勧告に対応して導入された。

2004 年 2 月の合同諮問委員会では、isotretinoin の妊婦への曝露についてのプログラムの実績および継続中の調査に関する FDA の評価に基づいて、SMART およびジェネリック品に関するプログラムに対して変更が必要かどうかに関心があてられた。

Roche Pharmaceuticals 社により運営されている SMART プログラムは、isotretinoin のジェネリック品が上市される度に作られた同様のプログラムの一つに過ぎない。複数のプログラムの存在により混乱をきたし、患者が先天異常のリスクを防止するための適切な相談や検査を受けられない懸念があるため、委員会は変更が必要であるとのことで一致した。

本日の変更は、販売業者が isotretinoin の RiskMAP を強化すべきであるという諮問委員会の勧告を受けての、当局および isotretinoin の販売業者による共同の対応によるものである。新規のプログラムの下では、販売業者は処方医のみでなく調剤薬局や isotretinoin を使用する患者からも登録を得ることになる。プログラムはさらに、妊娠可能な女性に対しては isotretinoin の投与前に妊娠検査陰性の書類を提出することも含む。重要なこととして、患者のプライバシーも保護するために、登録システムには処方医と患者の識別コードが組み込まれる。Isotretinoin 製剤の販売業者は、これらの事項を入れて一つに統合強化された Isotretinoin RiskMAP の計画、構築、導入、運営の契約を共同で Covance 社と結んだ。

2002 年に述べたように当局の目標は、妊娠している女性が isotretinoin による治療を開始しないこと、および isotretinoin での治療中は妊娠しないことを確実にし、isotretinoin の胎児への曝露を防止することであった。当局および販売業者は、この新規のプログラムが目標を達成する上で大いに役立つことを確信している。

プログラムの開発自体は複雑であるが、FDA はプログラムが医療関係者や患者にとって可能な限り簡便なものにする必要があることを強調した。同時に FDA は、医療関係者や患者に対する負担を最小限にする必要性に留意するよう業界に要請した。これを踏まえて、販売業者の新規のプログラムは、以下の事項を含むが、これに限るものではない。

- ・すべての処方医、患者および調剤薬局の登録は、単一の集中“clearinghouse(情報センター)”で登録される。
- ・登録された薬局が特定の患者に対して薬剤を最初に調剤する前に、以下のことを行う。
  - 処方医による患者教育の遂行
  - 薬剤を調剤するに先立って、適切な時期に行われた妊娠検査の陰性の書類の提出
  - インフォームド・コンセント、患者教育の遂行およびリスク管理における患者情報の収集
  - 上記の手順の電子的もしくは他の方法での確認
- ・処方後にすべて、以下のことを毎月行う。
  - 処方医による患者教育の継続
  - 処方前の指定された時期に妊娠検査陰性を繰り返し確認
  - 患者教育の遂行とリスク管理における患者情報の収集
  - 上記の手順の電子的もしくは他の方法での確認

Isotretinoin 販売業者は、強化された RiskMAP が遵守され有効性があるかを判断するために、大きな役割を持つことになる。登録された医療機関にのみ医薬品を供給する以外に、販売業者は以下の作業を行うことに同意した。

- ・“clearinghouse (情報センター)”の設立と維持
- ・インターネット販売を含む登録された流通経路以外での薬剤販売の監視。
- ・処方医および薬局の登録が行われ、非登録の医師による処方および薬局による調剤が行われていないことを“clearinghouse (情報センター)”が監視するため、RiskMAP のそれぞれの事項についてモニターおよび評価する手順の開発
- ・妊婦への薬剤の曝露を減少および制限することに関する、プログラムの有効性の評価

新規プログラムの導入のために、isotretinoin 製剤の販売業者は、妊婦の thalidomide 曝露防止のためのプログラム作成に成功しその特許を保有する Celgene 社との合意に達するために作業を進めた。同社との合意成立に伴い、当局、医薬品安全性・リスク管理諮問委員会および皮膚科・眼科用剤諮問委員会の勧告を完全に遵守した形で、プログラムは開始することができる。

FDA は、isotretinoin による治療を必要とする患者にとって本剤使用に関するリスクを確実に最小化することにより国民の健康を保護するため、精神神経系有害事象を含めて本剤に関して報告されるすべての有害事象の監視を続ける。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01328.html>

isotretinoin (ざ瘡治療薬, レチノイド (cis-2-Vitamin A acid)) 海外: 発売済

#### 4. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/11/30, 通知日 2004/11)

##### 2004 Safety Alert:

[ **Bicillin C-R** ] (penicillin G benzathine and penicillin G procaine injectable suspension)

[ **Bicillin L-A** ] (penicillin G benzathine injectable suspension)

**梅毒感染患者治療に対する [ Bicillin C-R ] の不適切な使用**

**[ Bicillin L-A ] のみが梅毒治療に適応あり (医療従事者向け)**

King Pharmaceuticals 社は、[‘Bicillin C-R’] (penicillin G benzathine (INN, benzathine benzylpenicillin) and penicillin G procaine (INN, procaine benzylpenicillin) 懸濁注射液) および [‘Bicillin L-A’] (benzathine benzylpenicillin 懸濁注射液) の重要なラベリング改訂について通知した。これらの改訂は、2 製品が適切に投与および使用されるよう現行の使用上の注意および処方情報を強化するものである。

##### 梅毒治療

[‘Bicillin L-A’] は、梅毒等の STD (性行為感染症) に適応を持つ現在唯一の benzathine benzylpenicillin 製品である。一方、benzathine benzylpenicillin と procaine benzylpenicillin を含有する [‘Bicillin C-R’] は、梅毒の治療に用いるべきではない。

CDC (疾病対策予防センター) の「2002 年性行為感染症治療ガイドライン」は、梅毒感染の治療に benzathine benzylpenicillin を推奨し、これは [‘Bicillin L-A’] のラベルに記載されている適応と一致する。



しかし、梅毒感染患者の治療に[‘Bicillin C-R’]が不適切に使用されたという米国の複数の STD クリニックからの市販後報告があった。これを FDA、CDC および King Pharmaceuticals 社は重く受け止め、[‘Bicillin L-A’]が梅毒治療に適応を持つ現在のところ唯一の benzathine benzylpenicillin 製品であり、梅毒の治療に [‘Bicillin C-R’]を投与すべきではないと、処方医に注意を喚起する必要があると考えた。そのような投与は、不適切な治療となる可能性がある。

医療従事者が 2 種類の[‘Bicillin’]をより区別しやすく、それぞれの製品の適切な使用をより確実にするため、[‘Bicillin C-R’]の箱とシリンジのラベルを C-R 製品と L-A 製品をはっきり区別できるように変更した。C-R 製品の箱の背景色を白から薄緑色 ([‘Bicillin C-R’])と薄紫色 ([‘Bicillin C-R 900/300’])にした。[‘Bicillin L-A’]製品の箱の背景色は、白のままである。「梅毒の治療用ではない」という注意喚起文を太字の大文字で、[‘Bicillin C-R’]と[‘Bicillin C-R 900/300’]の箱の正面、背後および左右どちらかの側面に加えた。「梅毒の治療用ではない」という記述は、[‘Bicillin C-R’]と[‘Bicillin C-R 900/300’]のシリンジのラベルにも赤字で加えた。

#### 深部への筋注のみ

[‘Bicillin C-R’] (benzathine benzylpenicillin and procaine benzylpenicillin 懸濁注射液)と[‘Bicillin L-A’](benzathine benzylpenicillin 懸濁注射液)は、深部への筋注によってのみ投与されるべきで、静注用ではない。医療従事者にこの重要な安全性情報をより目立つように強調するため、現在の処方情報にある下記の警告を、製品名と物性情報の項の間に黒枠付きで移動し、「警告」の項の初めにも再度掲載する。

#### 警 告

警告: 静脈注射用ではない。静脈内への注射あるいは他の静注液との混合は避けること。心肺停止および死亡に関連する benzathine benzylpenicillin の不注意な静注について、複数の報告がある。本薬剤の投与前に、ラベリングの「警告」、「副作用」、「用法用量」の項を注意深く読むこと。

さらに、新しい注意喚起文「警告: 静脈注射用ではない」を赤い太字の大文字で、[‘Bicillin C-R’] (benzathine benzylpenicillin and procaine benzylpenicillin 懸濁注射液)と[‘Bicillin L-A’](benzathine benzylpenicillin 懸濁注射液)の箱およびシリンジに加えた。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Bicillin>

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Bicillin\\_dearhcp.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Bicillin_dearhcp.pdf)

参 照:MMWR 48(35):777-779,1999

#### Inadvertent Use of [‘Bicillin C-R’] for Treatment of Syphilis - Maryland, 1998

梅毒の治療に対するバイシリン製剤の不注意な使用 - 米国メリーランド, 1998 年

CDC は、1998 年 1 月 ~ 10 月の間に、梅毒患者の治療用ではない薬剤が STD (性行為感染症) クリニックで使用されていたと通報を受けた。このクリニックでは、梅毒患者あるいは梅毒接触者に対し [‘Bicillin L-A’](benzathine benzylpenicillin 懸濁注射液)を用いるべきところを誤って[‘Bicillin C-R’]を用いて治療がなされていた。

作用時間の短い procaine benzylpenicillin に比べ、benzathine benzylpenicillin はより長い半減期を

持ち、菌の産生が遅い梅毒トレポネーマの治療に必要とする持続した薬剤濃度レベルが得られる。

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4835a2.htm>

ベンザチンベンジルペニシリン (benzathine benzylpenicillin (INN), penicillin G benzathine (USP), ペニシリン系抗生物質製剤) 国内: 発売済 (経口剤のみ) 海外: 発売済  
procaine benzylpenicillin (INN) (penicillin G procaine (USP), ペニシリン系抗生物質製剤)  
海外: 発売済

## 5. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/11/15)

### Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - September 2004

#### FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2004 年 9 月)

##### 1) ['Canasa Suppository'] (mesalamine)

['Canasa Suppository'] (mesalamine) は, mesalamine (5-aminosalicylic acid), 坐薬基剤 (植物性飽和脂肪酸エステル), またはサリチル酸塩 (aspirin を含む) に対する過敏症が確認されている患者に禁忌である。

##### 2) ['Humatrope'] (somatropin (rDNA origin))

成長ホルモンは, 重度肥満または重度の呼吸機能障害のあるプラダー・ウィリー症候群の患者には禁忌である。['Humatrope'] (somatropin (rDNA origin)) は, 成長ホルモン欠損症と診断された場合のみ, 遺伝学的に確認されたプラダー・ウィリー症候群の小児患者の長期治療に適応される。

##### 3) ['NegGram'] (nalidixic acid)

['NegGram'] は, nalidixic acid およびその類縁化合物に過敏症の患者, 3 ヶ月未満の幼児, ポルフィリン症患者または痙攣性疾患の既往歴の患者に禁忌である。また, 出血性潰瘍性大腸炎または腸管壊死など重篤な消化管毒性が生じるため, melphalan またはその他の癌化学療法剤と併用禁忌である。

##### 4) ['Nitrolingual Pumpspray'] (nitroglycerin lingual spray)

['Nitrolingual Pumpspray'] は, 有機硝酸塩にアレルギーを示す患者に禁忌である。また, 勃起不全治療薬 (ホスホジエステラーゼ阻害薬) を服用している患者にも併用禁忌である。この併用により, 血管拡張作用が増強され重度の低血圧が起こる可能性があるが, この相互作用の時間的経過および用量依存性は不明である。

##### 5) ['Advair Diskus'] (fluticasone propionate and salmeterol xinafoate)

米国での大規模なプラセボ比較試験のデータにより, salmeterol 群 (+通常の喘息治療) ではプラセボ群 (+通常の喘息治療) と比較し, 28 週の治療後においてわずかではあるが有意な喘息関連死の増加が認められた (死亡 13 人 / 13,176 人 対 死亡 3 人 / 13,179 人)。

##### 6) ['Combivir'] (lamivudine/zidovudine)

B 型肝炎および HIV 双方に感染している患者において, 重篤な急性の B 型肝炎の悪化が報告され, ['Epivir'] (lamivudine) の投与が中止された。肝機能は, lamivudine 中止後も最低数ヶ月は臨床的, 検査上も綿密にモニターされるべきである。

#### 7) ['Epivir'](lamivudine)

B型肝炎および HIV 双方に感染している患者において、重篤な急性の B 型肝炎の悪化が報告され、['Epivir'] (lamivudine) の投与が中止された。肝機能は、['Epivir'] 中止後も最低数ヶ月は臨床的、検査上も綿密にモニターされるべきである。

#### 8) ['Forteo'](teriparatide)

['Forteo'] (teriparatide rDNA 由来) 注射液は、骨肉腫のベースラインリスクが高い患者には投与すべきではない。当該患者には、骨パジェット病または原因不明のアルカリフォスファターゼ増加のパジェット病患者、骨端閉鎖を伴わない患者、または以前に骨に対する外照射または内照射療法を受けた患者等が含まれる。

#### 9) ['Serevent'] (salmeterol xinafoate)

米国での大規模なプラセボ比較試験のデータにより、salmeterol 群 (+通常の喘息治療) ではプラセボ群 (+通常の喘息治療) と比較し、28 週の治療後においてわずかではあるが有意な喘息関連死の増加が認められた (死亡 13 人 /13,176 人 対 死亡 3 人 /13,179 人)。

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/sep04\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/sep04_quickview.htm)

### 【カナダ Health Canada】

#### 1. Important Safety Update: Potential Effect of [ Depo-Provera ] (medroxyprogesterone acetate) on Bone Mineral Density (2004/11/22)

##### 重要な安全性の更新:[ Depo-Provera ] (medroxyprogesterone) の骨密度への影響の可能性

Pfizer Canada 社からの通知

[ Depo-Provera ] (medroxyprogesterone 懸濁注射剤) は、カナダでは避妊および子宮内膜症治療の適応があり、現在 Health Canada により評価中である。新たな臨床試験の結果、有意な骨密度 (BMD) 減少の可能性が判明した。影響の大きさは使用期間に相関するが、完全には回復しない可能性がある。若年期に使用すると、後年、骨粗鬆症から骨折の可能性がある。これらの知見および必要な対応を、ラベリングの「適用」、「警告」、「用量と投与方法」、「副作用」の各項目の改訂に反映させることを Health Canada に提案中である。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/depo-provera\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/depo-provera_hpc_e.html)

#### 2. Updated safety information regarding [ Crestor ] (2004/11/24)

##### [ Crestor ] (rosuvastatin) に関する安全性情報の更新

Health Canada が [ Crestor ] に関連する横紋筋融解のリスクを警告

Health Canada はコレステロール低下薬 [ Crestor ] (rosuvastatin) を推奨最高一日用量 40 mg で使用する際の横紋筋融解のリスク上昇に関する安全性上の注意を呼びかけ、すべてのコレステロール低下薬に関して治療目標に即した最低用量を推奨している。

Health Canada の対応

2004 年 6 月、rosuvastatin と横紋筋融解の関連に関する Public Advisory を公表した。現在は

AstraZeneca Canada 社より rosuvastatin 特に 40 mg 用量時の安全性に関する情報の収集と解析を行っている。また、[ Crestor ]使用患者について 6 月以降更に報告のあった横紋筋融解 6 例を調査中である。

横紋筋融解は、筋組織の崩壊によりその内容物が血流中に放出される病態で、重症の場合には腎障害から生命の危険もある。筋肉痛、脱力感、圧痛、発熱、暗色尿、悪心、嘔吐などの徴候がある。[ Crestor ]または他のコレステロール低下薬を使用中の患者は、このような徴候があれば担当医に速やかに報告すること。

[http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004\\_34.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_34.htm)

ロスバスタチン (rosuvastatin, HMG-CoA 還元酵素阻害剤)

国内: 申請中 (2004/06/24) 海外: 発売済

**【 豪 TGA 】**

該当情報なし

**【 EU EMEA 】**

該当情報なし

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 天野, 山本