

医薬品安全性情報 Vol.5 No.14 (2007/07/12)

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>

各国規制機関情報

- Piroxicam: 胃腸障害および重篤な皮膚反応のリスクのため使用制限〔英 MHRA〕2
- Gadolinium 含有 MRI 用造影剤による腎性全身性線維症 (NSF) 発症に関する勧告の更新〔英 MHRA〕3
- Gadopentetate dimeglumine〔‘Magnevist’〕: 腎性全身性線維症 (NSF) 発症に関する安全性情報の更新〔英 MHRA〕7
- FDA が消費者向けの新たなウェブサイトとメールニュースを開始〔米 FDA〕8
- 医薬品の安全性確保のための取り組み Q & A〔米 FDA〕9
- Salbutamol (β_2 刺激薬): 早産管理のための妊婦への注射剤投与における心筋虚血への注意喚起〔カナダ Health Canada〕12
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.2〔豪 TGA〕
 - Mirtazapine: 血液疾患 (好中球減少症, 無顆粒球症等) の副作用報告15
- Piroxicam: 胃腸の副作用と重篤な皮膚反応のリスクのため使用制限を勧告〔EU EMEA〕16
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007〔WHO〕
 - Fluticasone: 小児の行動変化の副作用報告 (オランダ)18
 - Goserelin, buserelin: 前立腺癌の治療における精神障害の副作用報告 (オランダ)19
 - Olanzapine: 無月経の副作用報告 (オランダ)21

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。

各国規制機関情報 (2007/07/04 現在)

Vol.5 (2007) No.14 (07/12) R01

【 英 MHRA 】

• **Piroxicam**: 胃腸障害および重篤な皮膚反応のリスクのため使用制限

New restrictions on the use of the anti-inflammatory drug piroxicam

通知日: 2007/06/26

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CO_N2031549&ssTargetNodeId=221

EMEA (欧州医薬品庁) は, CHMP (欧州医薬品委員会) の見解にもとづき, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) piroxicam の使用に関する勧告を新たに出した。新たな勧告 (経口剤, 注射剤, 坐剤は該当するが, 経皮吸収型製剤は該当しない) は, EMEA のウェブサイトで見ることができる。

<http://www.emea.europa.eu/>

Piroxicam は他の NSAID と比較して安全性への懸念 (特に胃腸および皮膚の重篤な反応のリスク) があるため, 新たな勧告は欧州全域に公布される。

処方者には処方勧告の変更点の詳細に関する通知を発送する。欧州委員会 (European Commission) が CHMP の見解を承認次第, 製品情報 (製品概要, 患者向け情報リーフレット等) を更新する。

◇医師および患者に対する勧告

- 緊急に対応する必要はない。
- 過去に piroxicam を短期間使用したことのある患者が, 今後同じような治療を受ける必要がある場合は, 代替薬を使用すること。
- 骨関節炎, 関節リウマチ, 強直性脊椎炎の治療として, 長期の piroxicam 投与を現在受けている患者は, 次回の定期検診時に現在の治療法について医師と再検討すること。条件が合えば, 代替治療法を考慮すること。
- すべての NSAID について, 症状管理に必要な最低有効用量で最短期間使用すること。

参考情報

※詳細は本号の EMEA の項を参照。

©Piroxicam〔ピロキシカム, 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.14 (07/12) R02

【 英 MHRA 】

• Gadolinium 含有 MRI 用造影剤による腎性全身性線維症 (NSF) 発症に関する勧告の更新
Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) with the gadolinium-containing magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents - Update

通知日: 2007/06/26

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031543&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日: 2007/07/02)

英国の CHM (Commission on Human Medicines) は、欧州 PhVWP (医薬品安全性監視作業部会) と共同で、ガドリニウム系 MRI 用造影剤による腎性全身性線維症 (NSF: nephrogenic systemic fibrosis) の発症リスクに関する更新勧告について通知する。

NSF は腎性線維化性皮膚症 (NFD: nephrogenic fibrosing dermatopathy) としても知られるが、皮膚および結合組織の線維症を伴うまれな疾患であり、関節の可動性を障害し、他の器官にも影響を及ぼして死亡に至ることもある。NSF は腎機能障害患者にのみ発症しており、腎機能が正常な患者での発症例は報告されていない。

NSF とガドリニウム系 MRI 用造影剤の関連が確認されたのは、2006 年の [‘Omniscan’] (gadodiamide) が最初であった。2007 年 2 月に CHM は PhVWP と共同で、重篤な腎不全患者、肝移植を受けた患者または肝移植を予定している患者に対して [‘Omniscan’] を投与しないように勧告した。詳細なガイダンスは下記のウェブサイトで見ることができる*¹。

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON2030229&ssSourceNodeId=221&ssTargetNodeId=221

新たなデータをレビューした結果、[‘Magnevist’] (gadopentetic acid) も NSF の発症リスク増加と関連があることが確認された。CHM は PhVWP と共同で、[‘Magnevist’] も重篤な腎不全患者に投与しないよう勧告する。本件に関する詳細なガイダンスは添付文書として提供する。

全世界で現在までに、[‘Omniscan’] による NSF が 180 症例、[‘Magnevist’] による NSF が 78 症例報告されている。

CHM と PhVWP は、ガドリニウム系 MRI 用造影剤に関する上記の安全性に関するレビューを継続し、新たな情報と処方上の助言を通知する。

◆ Gadolinium 含有 MRI 用造影剤および NSF に関する更新情報

(CHM 委員長 Duff 教授による医療従事者への通知)

重篤な腎機能障害患者に対する数種のガドリニウム系 MRI 用造影剤の静脈内投与により NSF (腎性全身性線維症) が認められたことを、2007 年 2 月に通知した。NSF は衰弱して死亡に至ることがある。

NSFはNFD(腎性線維化性皮膚症)としても知られるが、皮膚および結合組織の線維症を伴うまれな疾患であり、拘縮および関節の可動性を障害することがある。NSFは、通常四肢の末端から始まって体幹に及ぶ場合もあり、その後に肺、肝臓、筋肉、心臓等の他の器官に影響を及ぼし、死亡に至ることがある。NSFは腎機能障害患者にのみ発症しており、腎機能が正常な患者での発症例は報告されていない。

新たなデータをレビューした結果、以下のように現在の規制内容を更新する。

英国のCHM(Commission on Human Medicines)は、欧州CHMP(医薬品委員会)のPhVWP(医薬品安全性監視作業部会)と共同で、以下について勧告する。

- ・ ['Omniscan'] (gadodiamide)は、重篤な腎機能障害患者[例:GFR(糸球体濾過率)またはeGFR(推定GFR)が30 mL/分/1.73 m²未満]、肝移植を受けた患者または肝移植を予定している患者に対して投与禁忌とする。中等度の腎機能不全患者(例:GFRまたはeGFRが30～59 mL/分/1.73 m²)、1歳以下の新生児および幼児に対して['Omniscan']を投与する場合は、必ず事前に十分検討すること。
- ・ ['Magnevist'] (gadopentetic acid)は、重篤な腎機能障害患者(例:GFRまたはeGFRが30 mL/分/1.73 m²未満)に対して投与禁忌とする。また、中等度の腎機能不全患者(例:GFRまたはeGFRが30～59 mL/分/1.73 m²)に対しては慎重投与とし、1歳以下の新生児および幼児に対して投与する場合は、必ず事前に十分検討すること。
- ・ ガドリニウム系MRI用造影剤を使用する前に、すべての患者(特に65歳以上の高齢者)に対して既往歴の聴取や臨床検査により、腎機能不全のスクリーニングを行うこと。
- ・ 血液透析を現在受けている患者または最近受けた患者に対して、ガドリニウム系MRI用造影剤の投与直後に血液透析を行うことは、体内から造影剤成分を排出するのに有効と考えられる。しかし、血液透析によりNSFが予防または治療できることを示す証拠はない。
- ・ 重篤な腎機能障害患者(例:GFRまたはeGFRが30 mL/分/1.73 m²未満)に対して上記2つ以外のガドリニウム系MRI用造影剤を投与する際は、十分注意を払うこと。

注:下線部は本文の強調箇所。

◇NSFの発症機序

数種のガドリニウム系造影剤が引き金になると考えられるNSFの発症機序については、現在調査中である。重篤な腎機能障害患者は、腎機能が正常な患者に比べて体内から造影剤成分を排出するのに長時間かかるため、NSFの発症リスクが高い。体内の金属イオン(亜鉛、鉄、カルシウム、マグネシウム等)との置換により、ガドリニウム系造影剤のキレート複合体からガドリニウムイオン(Gd³⁺)が体内に放出されると考えられる。遊離Gd³⁺は組織や器官に蓄積し、線維症の引き金となりNSFが発症する可能性がある。現在得られている証拠からは、NSF発症がガドリニウム系造影剤の物理化学的性質および薬物動態的性質と関係があることが示唆されている。物理化学的性質はキレート複合体からGd³⁺を放出する度合いに影響を与え、薬物動態的性質は造影剤が体内に留

まる時間の長さに影響を与える。

NSF のリスクは[‘Omniscan’]と[‘OptiMARK’]が最も高いと考えられる。この 2 つは、分子が電荷を持たず、過剰なキレート剤で直線構造に配置しており、他のガドリニウム系造影剤よりも体内に Gd^{3+} を放出しやすいと考えられる。一方、環状構造のもの[[‘ProHance’], [‘Gadovist’], [‘Dotarem’]等]は、最も Gd^{3+} を体内に放出しにくい。上記 2 群の中間グループ[[‘Magnevist’], [‘MultiHance’], [‘Primovist’], [‘Vasovist’]等]は、分子が電荷を持つが、直線構造をしている。

◇調査の継続

ガドリニウム系造影剤による NSF 発症報告は、全世界で現在までに[‘Omniscan’]で 180 件、[‘Magnevist’]で 78 件、[‘MultiHance’]を[‘Omniscan’]と同時投与した患者で 1 件である。米国では[‘OptiMARK’]による NSF 発症報告もある。本件については今後もレビューを継続し、必要に応じて新たな情報と処方上の助言を通知する。

表 1: 現在英国で承認されている 8 種類のガドリニウム系造影剤

商品名	一般名	化学構造	電荷	排出経路	蛋白結合性	NSF 発症
[‘Omniscan’]	gadodiamide	直線	非イオン性	腎臓	無	有
[‘OptiMARK’]*	gadoversetamide	直線	非イオン性	腎臓	無	有
[‘Magnevist’]	gadopentetic acid	直線	イオン性	腎臓	無	有
[‘MultiHance’]	gadobenidic acid	直線	イオン性	97% 腎臓, 3% 胆汁	<5%	有
[‘Primovist’]	gadoxetic acid	直線	イオン性	50% 腎臓, 50% 胆汁	<15%	無
[‘Vasovist’]	gadofosveset	直線	イオン性	91% 腎臓, 9% 胆汁	>85%	無
[‘ProHance’]	gadoteridol	環状	非イオン性	腎臓	無	無
[‘Gadovist’]	gadobutrol	環状	非イオン性	腎臓	無	無
[‘Dotarem’]	gadoteric acid	環状	イオン性	腎臓	無	無

*: [‘OptiMARK’]は欧州では承認されていないが、米国で入手できる。

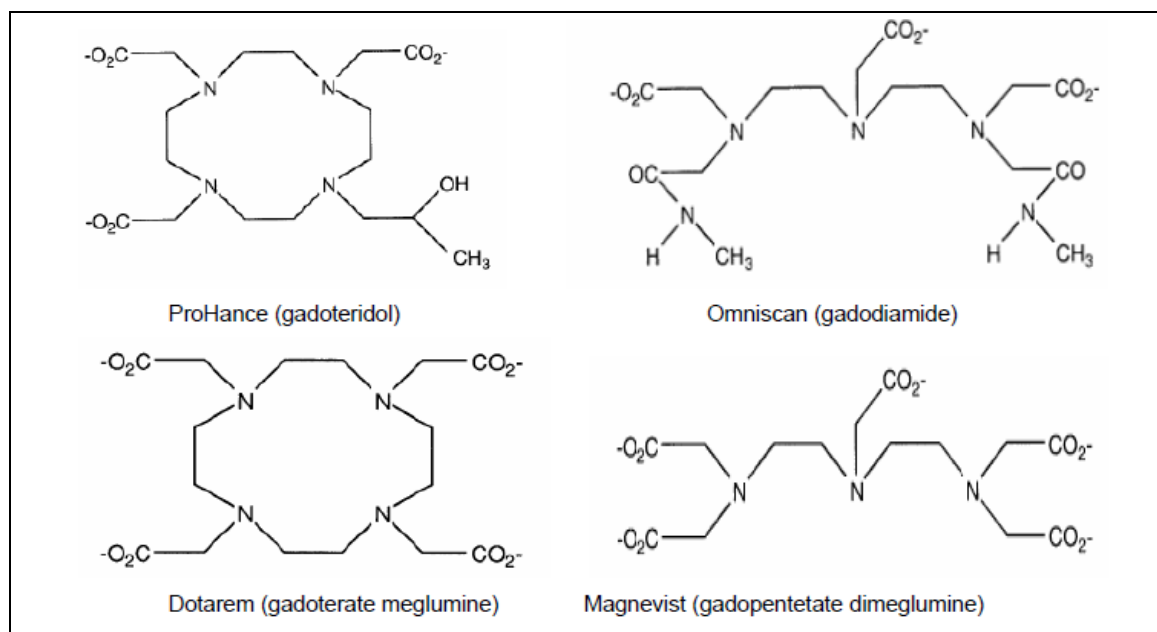


図 1: ガドリニウム系造影剤の化学構造式の例

〔MHRA, Public Assessment Report: Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) and gadolinium-containing MRI contrast agents, 医薬品安全性情報 Vol.5 No.04 (2007/02/22) より〕

参考情報

※ 1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.04 (2007/02/22)

英 MHRA: Gadolinium 含有 MRI 造影剤: 腎性全身性線維症 (NSF)

※ 米 FDA の最新の勧告: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.12 (2007/06/14)

- ・ MRI 用 gadolinium 含有造影剤: 米国承認の全製剤に NSF の枠組み警告
- ・ Gadolinium 含有造影剤に関する Q&A

※ カナダ Health Canada の最新勧告: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.09 (2007/05/02)

- ・ Gadolinium 含有 MRI 造影剤と腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD) との関連に関する通知

◎ Gadodiamide [ガドジアミド, Gadolinium (ガドリニウム) 含有 MRI 用造影剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Gadoxetate [Gadoxetate Disodium (ガドキシト酸ナトリウム), Gadolinium (ガドリニウム) 含有 MRI 用造影剤] 海外: 発売済

◎ Gadopentetic Acid [Gadopentetate Dimeglumine (ガドペンテト酸ジメグルミン, USAN), Meglumine Gadopentetate (ガドペンテト酸メグルミン, JAN), Gadolinium (ガドリニウム) 含有 MRI 用造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Gadobenic Acid [Gadobenate dimeglumine (USAN), Gadolinium (ガドリニウム) 含有 MRI 用造影剤] 海外: 発売済

◎ Gadoxetic Acid [Gadoxetate Disodium (ガドキシト酸ナトリウム, JAN), Gadolinium (ガドリニウム) 含有 MRI 用造影剤] 国内: 申請中 (2007/07/11 現在) 海外: 発売済

- ◎Gadofosveset〔ガドホスベセット, Gadolinium(ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕海外:発売済
- ◎Gadoteridol〔ガドテリドール, Gadolinium(ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕
国内:発売済 海外:発売済
- ◎Gadobutrol〔ガドブトロール, Gadolinium(ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕海外:発売済
- ◎Gadoteric Acid〔Meglumine Gadoterate(ガドテル酸メグルミン, JAN), Gadolinium(ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.14(07/12) R03

【 英 MHRA 】

- **Gadopentetate dimeglumine〔‘Magnevist’〕:腎性全身性線維症(NSF)発症に関する安全性情報の更新**

Update Safety information about Magnevist and Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)

通知日:2007/06/25

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CO_N2031602&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日:2007/07/02)

欧州規制機関と協議の結果、Bayer Schering Pharma AG (BSP) 社は、gadopentetate dimeglumine〔‘Magnevist’〕の NSF(腎性全身性線維症)の潜在リスクに関連して、製品概要の重要な安全性情報の更新(禁忌および警告)を行ったことを通知する。

4.3 禁忌

〔‘Magnevist’〕は、重篤な腎機能障害患者(GFR が 30 mL/分/1.73 m² 未満)に対して投与禁忌とする。

4.4 警告および使用上の注意

腎機能障害

重篤な腎機能障害患者(GFR が 30 mL/分/1.73 m² 未満)において、〔‘Magnevist’〕および数種のガドリニウム系造影剤の投与に伴う NSF(腎性全身性線維症)発症が報告されている。したがって、重篤な腎機能障害患者(GFR が 30 mL/分/1.73 m² 未満)に対して〔‘Magnevist’〕を投与しないこと〔「4.3 禁忌」参照〕。

中等度の腎機能障害患者における NSF 発症リスクについては不明である。したがって、中等度の腎機能障害患者(GFR が 30~59 mL/分/1.73 m²)に対して〔‘Magnevist’〕は慎重投与とする。

すべての患者(特に 65 歳以上の高齢者)に対して、既往歴の聴取や臨床検査により腎機能不

全のスクリーニングを行うこと。

血液透析を現在受けている患者に対して, [‘Magnevist’] の投与直後に血液透析を行うことは, 体内から [‘Magnevist’] を排出するのに有効と考えられる。しかし, 血液透析を受けたことがない患者において, 血液透析の開始により NSF が予防または治療できることを支持する証拠はない。

新生児および幼児

1 歳以下の新生児および幼児に対して [‘Magnevist’] を投与する場合は, 腎機能が未発達であるため, 必ず事前に十分検討すること。

4.8 好ましくない作用

[‘Magnevist’] の投与に伴う NSF 発症が報告されている。

2006 年 7 月～2007 年 5 月 31 日に BSP 社は, [‘Magnevist’] 投与後に NSF を発症した報告を 78 件受け取った。報告はすべて規制当局に提出した。報告の大半では, 適切な原因調査のための十分な情報が得られていない。得られた情報にもとづけば, 78 件のうち 27 件は [‘Magnevist’] の投与に関連する可能性がある (possibly related) と判定された。報告では, 患者の年齢は 30～80 歳であり, 25 人の患者は血液透析を受けていた (透析の期間は 1 年未満～20 年以上)。1 人の患者は慢性腎疾患に罹患していた (GFR が 30 mL/分未満) が, 血液透析の有無については報告がなかった。また, 別の患者は急性腎不全に罹患していたが, 透析の状況については不明であった。これらの症例報告について, 現在評価を行っている。

© Gadopentetic Acid [Gadopentetate Dimeglumine (ガドペンテト酸ジメグルミン, USAN), Meglumine Gadopentetate (ガドペンテト酸メグルミン, JAN), Gadolinium (ガドリニウム) 含有 MRI 用造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5(2007) No.14(07/12) R04

【米 FDA】

- FDA が消費者向けの新たなウェブサイトとメールニュースを開始

FDA launches new web page, e-newsletter to enhance online consumer health information

FDA News

通知日: 2007/05/03

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01627.html>

FDA は, オンラインによる情報提供をさらに促進するため, 消費者向けのウェブサイト (Consumer

Health Information for You and Your Family) およびメールニュース (FDA Consumer Health Information) を開始した。

- ・ 消費者向け情報サイト

<http://www.fda.gov/consumer/>

- ・ メールニュースの配信登録

<http://www.fda.gov/consumer/consumerenews.html>

新規のウェブサイトは重要な公衆衛生上の問題についてわかりやすく正確な情報提供を行う。また、FDA が規制を行っている食品、医薬品、動物用医薬品、医療機器、ワクチン、その他の生物製剤等について有用な情報へのリンクを提供する。

メールニュースの配信開始に伴い、FDA がこれまで発行してきた広報誌 (プリント版) は終了するが、メールニュースの配信によりさらに多くの消費者に情報提供が行われると考えられる。メールニュースでは新規製品の承認、安全性警告、その他の健康維持に関連するニュースを提供する。

[食品安全情報 No.10 (2007/05/09) より、一部情報を追加]

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2007/foodinfo-10_2007.pdf

参考情報

※消費者向けウェブサイト情報の例は、下記の「医薬品の安全性確保のための取り組み Q&A」を参照のこと。

Vol.5 (2007) No.14 (07/12) R05

【 米 FDA 】

- ・ 医薬品の安全性確保のための取り組み Q & A

Managing Drug Safety Issues: Q and A with Paul Seligman, M.D., M.P.H.

FDA Consumer Health Information

通知日: 2007/05/31

<http://www.fda.gov/consumer/updates/drugsafetyqa053107.html>

消費者向けウェブサイト情報

Paul Seligman は FDA 医薬品評価研究センター (CDER) 医薬品安全性政策・コミュニケーション部門 (Safety Policy and Communication) の副部長 (Associate Director) である。Seligman 氏は医師であり、また公衆衛生学の専門家でもある^A。

^A FDA が 2007 年 5 月に新設した消費者向けウェブページおよびメールニュースで通知された記事の 1 つである。

Q. FDA はなぜリスクのある薬剤を承認するのか。

A. FDA が米国内での販売を承認するすべての薬剤は、疾患の治癒、コントロール、予防、症状の軽減により、身体に有益な効果をもつことが証明されなければならない。しかし、すべての薬剤には副作用やリスクもある。副作用やリスクの大半は軽微なものであるが、ときには重篤なこともあり、生命を脅かす場合も稀にみられる。

FDA の任務は、薬剤を目的に沿って使用する際のベネフィットとリスクのバランスを評価することである。FDA は、大半の人にとって大半の場合にベネフィットがリスクを上回ると判断した場合のみ、薬剤を承認する。

Q. 薬剤のベネフィットとリスクの比較検討において、FDA はどのような要素を検討するのか。

A. FDA は、薬剤が使用される状況と薬剤を使用する患者集団について考慮する。例えば、薬剤が癌のような重篤かつ生命を脅かす疾患に使用されるのか、あるいは糖尿病のような疾患または高血圧や高コレステロール血症等の症状による重篤な合併症を予防するために使用されるのかといった点を検討する。

薬剤が高齢者または小児を主な対象患者とするのか、また、薬剤が他剤と併用され、「薬物相互作用」による副作用が生じる可能性が高いか、といった点についても検討する。副作用の重篤度および発生頻度については、治療対象とする疾患の重篤度と比較しながら検討する。さらに、その薬剤が治療対象とする疾患について、他の利用可能な治療法があるか、もしあれば、その治療法のベネフィット/リスク特性についても検討する。

FDA が薬剤のベネフィットとリスクを比較検討する際には、多くの点について考察を行うが、上記はその一部である。一般的には、重篤な疾患や生命を脅かす疾患を治療対象とする薬剤、また、利用できる他の治療法がまったくない、もしくはほとんどないような場合には、薬剤のリスクが比較的高くても、FDA はリスクを許容する。

Q. すでに市販が承認された薬剤に安全性の問題が生じるのはなぜか。

A. FDA は、販売がすでに承認され、一般に使用されている薬剤についても、常に新しい情報を収集し、検討を行っている。比較的好くみられる副作用やリスクは、通常、薬剤の承認時点で明らかになっている。しかし、臨床試験で検討される被験者数は、概して数千人程度であり、すべてのリスクを明らかにすることはできない。発生が稀な副作用やリスクの場合、市販後に数百万人規模の患者が使用してから、初めて明らかになることもある。実際、FDA が新規の副作用や副作用の発生率上昇を市販後に認めることは珍しくなく、市販承認後も FDA が薬剤評価を継続する根拠となっている。市販後の安全性監視は、継続的に薬剤の安全性をモニターするためのひとつの方法である。また、薬剤の承認後、長期安全性試験および追加の臨床試験が実施され、評価される場合もある。

Q. 市販後安全性報告はどのように提出されるのか。

A. 大半の市販後安全性報告は、医師、看護師、薬剤師等の医療従事者によって、報告対象となった薬剤の製造業者に提出される。報告を受けた製造業者は、これらの報告を評価するとともに、FDA に同報告を提出しなければならない。FDA はこうした市販後報告を監視し、安全性の問題が新たに発生していないかを検討する。

医療従事者および消費者は、こうした報告を FDA の有害事象報告制度 (MedWatch) にもとづき、FDA 宛てに直接提出することもできる。報告の書式および提出方法の詳細については、下記のウェブサイトを参照のこと。

www.fda.gov/medwatch/how.htm

Q. 市販後安全性報告の受領後に、FDA はどのような措置を講じるのか。

A. FDA は提出された有害事象報告について、新たな種類の副作用であるか、また副作用の発生率が上昇していないかを確認し、監視を行う。FDA は腎障害、肝障害、心臓障害等の重篤で生命を脅かすリスクについて、特に注目している。報告が新規で重篤なリスクを示唆している場合は、FDA は入手可能なすべてのエビデンスを調査し、次の点を検討する。すなわち、医薬品の表示に記載されている対象患者集団において、その薬剤のベネフィットがなおリスクを上回るか、もし上回る場合には、リスク管理の可能性やその方法について検討を行う。また、新規のリスク情報を医療従事者と患者に伝えるための、最善かつ最もタイムリーな方法についても検討する。

多くの場合、副作用に関する新規情報は、医薬品のラベリングに追加記載される。FDA は製薬企業に対し、患者向け医薬品ガイド (Medication Guide) (薬局で薬剤を渡す際に、患者、家族、介護者に配布されるパンフレット) の作成を要請することもある。患者向け医薬品ガイドでは、薬剤のリスクが強調され、リスクの回避に関する患者への助言が記載される。また、FDA は製造業者に対し、ラベリング変更について通知する文書を医療従事者に送付するように要請することもある。また新たな安全性情報が、薬剤の処方および治療法の決定において重要であると FDA が判断した場合には、FDA が医療従事者および消費者に、勧告および警告を直接通知する場合もある。

FDA は、薬剤の入手について、ベネフィットを得る可能性が高い患者に制限する新たなプログラムを導入する場合がある。稀ではあるが、FDA は薬剤の販売の中止が必要であると判断する場合もある。こうした場合、FDA は製造業者と協力して、薬剤を市場から回収する。

Q. 薬剤の安全性データに矛盾がみられる場合、FDA はどうするのか。

A. データソースが数多く存在し、すべてのデータが一定の方向性を示さない場合もある。この場合、FDA の専門家はデータを慎重に分析し、外部の専門家で構成される諮問委員会に意見を求める。安全性の問題について解明を進めるため、FDA は新たな研究の実施を製造業者に要請することがあり、FDA 自らが研究を実施することもある。また、FDA には、医薬品安全性監視審議会 (Drug Safety Oversight Board) を設置しており、この委員会は、新たに発生した複雑かつ重要な安全性の問題への対応について勧告を行う。同審議会のメンバーは、FDA の専門家ならびに他局

の医療専門家で構成されている。

Q. FDA がエビデンスの評価中にもかかわらず、安全性問題の可能性について国民に通知するのはなぜか。

A. FDA がデータを評価中で結論に達していない段階にもかかわらず、医師および患者がより良い選択ができるように、国民への情報提供が望ましいとFDAが判断することがある。こういった情報提供の目的は、国民を恐怖に陥れたり混乱させたりすることではない。薬剤の潜在的リスクを国民に知らせるとともに、各自が治療法を決める際に、薬剤のリスクとベネフィットを十分検討するよう促すことを目的としている。

FDA による医薬品の安全性確保に関する詳細は、以下のウェブサイト参照のこと。

www.fda.gov/cder/drugsafety.htm

Vol.5 (2007) No.14 (07/12) R06

【 カナダ Health Canada 】

- **Salbutamol (β_2 刺激薬) : 早産管理のための妊婦への注射剤投与における心筋虚血への注意喚起**

Incidence of myocardial ischemia in pregnant women who receive [‘Ventolin’] I.M. injection or [‘Ventolin’] I.V. infusion solution (salbutamol sulphate for injection) to delay premature labour

Notice to Hospitals

通知日 : 2007/06/15

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/ventolin_nth-aah_e.html

病院向け情報

Health Canada と協議の結果、GlaxoSmithKline (GSK) 社は、[‘Ventolin’] (注射用 salbutamol sulphate) 筋注剤および静注剤を妊婦に投与する際の重要な安全性情報について通知する。GSK 社は、本剤に関する文献、自発報告、臨床試験から入手可能な安全性データのレビューを行った。早産を遅らせるための salbutamol 投与に伴う心筋虚血発症のエビデンスになると考えられる症例が、2007 年 4 月末までに全世界で 17 件あった。このうち 11 件は重篤で、死亡も 1 件含まれた。患者のうち 12 人は完全に回復し後遺症はなかったと報告されている。現時点で、カナダ国内の発症報告はない。

- ・ 早産防止のため salbutamol を投与した妊婦における心筋虚血の報告が、全世界で 17 件あった。報告のほぼすべてが非経口製剤の投与で観察されたものであった。この 17 件には気管支痙攣の治療に使う salbutamol 吸入剤の投与の事例は含まれていない。
- ・ カナダでは早産の防止または予防のための salbutamol の適応は承認されていない。
- ・ 早産の妊婦に対する salbutamol 投与のベネフィットがリスクを上回ると判断された場合は、患者の体液平衡、心肺機能(心電図モニタリングを含む)に十分注意を払うこと。肺水腫^{*1} または心筋虚血の徴候が認められた場合は、salbutamol の投与中止を検討すること。

β 刺激薬(より限定すれば salbutamol)を妊婦に投与した後の心筋虚血の発生については、文献(参考文献 1～6)にも記載されている。したがって、早産の妊婦に salbutamol を静注する場合は、十分注意を払うこと。

現時点の安全性情報は、[‘Ventolin’]の製品モノグラフの「警告および使用上の注意」の節にまとめられており、下記の情報は「妊婦」および「分娩と出産」の項に記載されている。

◇妊 婦

- ・ 早産の防止または予防のための salbutamol の適応は、他の β 刺激薬と同様に承認されていない。
- ・ 早産の治療に β 刺激薬を投与した際に肺水腫および心筋虚血のリスクが観察されているため、心疾患が既知である患者に対して[‘Ventolin’]を静注する前に、循環器に精通した医師が患者の心血管系の状態に関する適切な評価を行うこと。

◇分娩と出産

- ・ 妊婦の気管支痙攣を緩和するために[‘Ventolin’]を静注する際は、本剤の子宮収縮への影響を避けるために、十分注意して投与を行うこと。Salbutamol を静注している間は、妊婦の脈拍数をモニタリングし、通常は脈拍数が安定して 140 拍/分を超えないようにすること。
- ・ 早産の妊婦に β_2 刺激薬を投与中または投与後に肺水腫および心筋虚血の発生が報告されているため、体液平衡、心肺機能(心電図モニタリングを含む)に十分注意を払うこと。肺水腫または心筋虚血の徴候が認められた場合は、salbutamol の投与中止を検討すること。

文 献

- 1) Pincus R. Salbutamol infusion for premature labour - The Australian Trials experience. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1981; 21: 1-4.
- 2) French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 98: 177-185.
- 3) Mulders LGM, Boers GHJ, Prickartz-Wijdewald MMJF, et al. A study of maternal ECG

- characteristics before and during intravenous tocolysis with beta-sympathomimetics. Effects of i.v. tocolysis on maternal ECG characteristics. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66: 417-420.
- 4) Hadi HA, Alabazzaz SJ. Cardiac isoenzymes and electrocardiographic changes during ritodrine tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 318-321.
- 5) Arulkumaran S, Kitchener HC, Balasingham S, et al. Myocardial strain associated with intravenous salbutamol therapy for preterm labour - ? drug effect. Case Report. Singapore J Obstet Gynaecol 1986;17:54-58.
- 6) Vermes E, Leroy G, Halphen C, et al. Myocardial infarction in a pregnant woman during treatment with salbutamol therapy. Arch Mal Coeur Vaiss 1997; 90:1651-1654.

参考情報

※ 1: 肺水腫は肺の血管外(肺間質や肺胞)に水分が貯留し、肺胞のガス交換機能が低下した状態である。毛細血管透過性の亢進、毛細血管の静水圧の上昇等により起こる。後者は心不全に伴い、肺に血液がうつ滞すること等により起こる(心原性肺水腫)。

※ 英国でも GSK 社より関連するドクターレターが出されている。

- ・ Salbutamol[‘Ventolin’]: 早産管理および呼吸器疾患における心筋虚血に関する重要な安全性情報 [医薬品安全性情報 Vol.5 No.10 (2007/05/17)]。

※ β_2 刺激剤は、子宮筋の β_2 受容体に作用して子宮筋を弛緩させる。 β_2 刺激薬は、子宮筋の他、気管、血管平滑筋の β_2 受容体にも作用する。 β_2 刺激薬の心臓刺激作用(心拍出量、心拍数の増加)は、血管平滑筋の弛緩作用にもとづくと考えられている[米国薬局方医薬品情報集 (USP DI) ritodrine より]。日本国内では、salbutamol は早産管理の適応がなく、ritodrine(錠剤、注射剤)が早産管理に使用されている。Ritodrine の添付文書には、重篤な心疾患の患者に対して禁忌(心拍数増加等により症状が悪化するおそれがある)であること、重要で基本的な使用上の注意として肺水腫が起こりうること、過度の心拍数増加(頻脈)が発生した場合には減量等の適切な処置を行う必要があること等が記載されている。

◎Salbutamol[サルブタモール, 気管支拡張 β_2 刺激剤]国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.14 (07/12) R07

【 豪 TGA 】

● Mirtazapine: 血液疾患 (好中球減少症, 無顆粒球症等) の副作用報告

Mirtazapine and blood dyscrasias

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.2

通知日: 2007/06/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0706.htm>

抗うつ薬 mirtazapine は mianserin の類縁体である。Mianserin^{*1}と同様に, mirtazapine の投与に関連して好中球減少症および無顆粒球症が報告されている。

Mirtazapine が医薬品として登録された 2001 年以降, ADRAC に対し, mirtazapine に関連した血液疾患は患者 36 例 (男性 21 例, 女性 15 例, 年齢範囲 29~94 歳) で報告されている。これらの症例報告には, 無顆粒球症 5 件, 好中球減少症 19 件, 汎血球減少症 7 件, 血小板減少症 6 件が含まれている。36 例中 21 例では, mirtazapine が唯一の被疑薬であった。投与開始から発症までの期間の中央値は 3 週間 (範囲 3 日~6 カ月) であった。

患者の死亡が記載された報告は 2 件であり, うち 1 件は好中球減少症に関連した肺炎, もう 1 件は血小板減少症に起因する出血が死因であった。19 症例では患者の回復が報告されたが, 11 症例は回復しておらず, 残りの患者については報告の時点で転帰は不明であった。

Mirtazapine の製品情報には, 好中球減少症および無顆粒球症発症の可能性に関する警告および使用上の注意が記載されている。また同製品情報は, 患者に発熱, 咽喉痛, 口内炎等の症状, あるいは他の感染症の徴候を認めた場合には, mirtazapine の投与を中止し, 血球数の測定を行うよう勧告している。

患者に対して mirtazapine の投与開始時に, まれではあるものの生命を脅かす副作用である血液疾患が生じる可能性について警告するとともに, 発熱性好中球減少症の症状を説明し, 症状が発現した場合は直ちに担当医に連絡するよう指示する必要がある。

参考情報

*1: Mianserin は四環系抗うつ薬。国内: 発売済 海外: 発売済

◇関連情報

・ 豪 TGA: 医薬品安全性情報 Vol.1 No.27 (2003/10/10)

©Mirtazapine [ミルタザピン, 四環系抗うつ剤] 国内: 申請準備中 (2007/03/30) 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.14 (07/12) R08

【 EU EMEA 】

- **Piroxicam**: 胃腸の副作用と重篤な皮膚反応のリスクのため使用制限を勧告

European Medicines Agency recommends restricted use for piroxicam

Press Release, Questions and answers on the review of piroxicam

通知日: 2007/06/25

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/26514407en.pdf>

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/piroxicam_26457807en.pdf

◆ Press Release

EMEA (European Medicines Agency) は、胃腸の副作用と重篤な皮膚反応のリスクのため、piroxicam 含有製剤の使用制限を勧告した。EMEA の医薬品委員会 (CHMP) は、短期の疼痛および炎症の治療に piroxicam を今後使用すべきでないとの結論に達した。ただし、骨関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎の対症療法として、piroxicam の使用を継続することは可能である。しかし、piroxicam をこれらの疾患を治療する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の第 1 選択薬としないこと。

Piroxicam の処方 は、炎症性または変性リウマチ患者の治療経験を有する医師が責任を持って開始し、最低用量 (20 mg/日未満) かつできるだけ短期間で治療を行うこと。いかなる症例でも、投与開始から 14 日後に治療法について再検討すること。

また、CHMP は piroxicam について投与禁忌と警告の強化を新たに勧告し、詳細については別紙の質疑応答 (Question and Answer) 文書を配布した。

Piroxicam 含有の経皮吸収製剤については、上記の制限を受けない。

◆ Piroxicam のレビューに関する Q&A

◇ Piroxicam とは何か

Piroxicam は炎症治療に用いる非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) である。長年にわたり市場に流通しており、様々な疼痛症状の治療に使用されてきた。Piroxicam は、すべての型のシクロオキシゲナーゼ (COX) (炎症反応に関与する 2 型も含む) に作用するため、非選択的 NSAID として知られている。

◇ なぜ piroxicam のレビューを行ったか

EMEA は 2005 年と 2006 年に非選択的 NSAID の安全性についてレビューを行った。EMEA は、これらの薬の胃腸 (胃および腸) および皮膚に対する安全性を調査した後、心血管系に対する安全性を調査した。調査の過程で piroxicam を特別レビューのために選定したが、その理由は piroxicam 剤が他の非選択的 NSAID に比べて胃腸への副作用および重篤な皮膚への副作用により多く関連しているためである。したがって、EC (欧州委員会) は CHMP に対し、piroxicam のベネフィットとリスクのバランスを徹底して調査するよう依頼した。

◇CHMP は何のデータをレビューしたか

このレビューにおいて、CHMP は臨床試験および疫学研究(集団における疾病の原因と分布に関する研究)の新しいデータだけでなく、過去にレビューした安全性データの情報も調査した。また、科学誌に発表された情報についても調査を行った。

◇CHMP が出した結論は何か

入手した情報にもとづいて、CHMP は以下の結論を出した。

- ・ 疼痛および炎症の急性症状の治療に piroxicam の使用をやめること。
- ・ Piroxicam の使用は骨関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎の対症療法のみ制限すること。
- ・ 第1選択薬として使用しないこと。
- ・ Piroxicam の用量は最大 20 mg/日に制限すること。
- ・ Piroxicam による治療は、慢性(長期間)の疼痛および炎症の治療経験がある医師のみに制限すること。

また、副作用の発生リスクが高い患者に対する投与を確実に回避するために、CHMP は piroxicam に関するいくつかの投与禁忌および警告強化を追加した。

◇患者に対する勧告は何か

急性の疼痛および炎症の短期治療に piroxicam を使用している患者は、今後使用しないこと。該当する患者は、piroxicam の代替として使用できる薬の選択について、医師や薬剤師と話し合う必要がある。代替薬の選択は、治療する疼痛の型にもとづいて行われる。

慢性症状に伴う疼痛緩和のため、piroxicam による長期治療を続けている患者は、自身の治療法を再検討するため、piroxicam を処方した医師との面会を手配すること。治療法の再検討により、医師は piroxicam による治療が患者の症状に対して適切であるかを確認することができ、必要であれば、どの薬を piroxicam の代替として使用すべきかを定めることができる。また、胃腸の副作用を管理するための薬剤を piroxicam と併用処方することについて検討する機会が医師に与えられる。担当医師が piroxicam の処方継続を決めた場合、患者は同種他剤を piroxicam と併用しないこと。このような薬には、処方箋なしで(OTCで)購入できる別の NSAID の他に、鎮痛薬として使われる acetylsalicylic acid (aspirin) も含まれる。

上記の変更は、piroxicam を錠剤、カプセル、注射剤、坐剤として「全身的に」使う(全身への投与により治療する)患者に対してのみ適用される。Piroxicam を皮膚に「局所的に」使っている患者は、従来通りの方法で继续使用することができる。

◇処方者に対する勧告は何か

医師は急性疼痛の治療に、今後は piroxicam を処方しないこと。このことは、以前承認されていた適応* のいくつかについて、今後は piroxicam を投与してはならないことを意味する。

医師は、「骨関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎」に罹患した患者に対しては、疼痛や炎症の対症療法として piroxicam の処方を継続することができる。ただし、第 1 選択薬としてではない。

- ・ 炎症性または変性リウマチ患者の治療経験がある医師のみが、piroxicam による治療を開始できる。最初の処方では 2 週間のみに制限し、治療の状況を診て再検討すること。
- ・ いかなる症例でも、医師は piroxicam を投与しているすべての患者について、治療の状況を頻繁に再検討すること。
- ・ Piroxicam の処方は、最大で 20 mg/日に制限すること。
- ・ Piroxicam を処方する際は、misoprostol やプロトンポンプ阻害薬などの胃を保護する薬剤の同時処方を必ず考慮すること。
- ・ 出血を伴う胃腸疾患の既往がある患者、他の薬で皮膚反応を起こした患者といった副作用を起こしやすい患者に対しては、piroxicam を処方しないこと。
- ・ 他の NSAID や抗凝血薬と一緒に piroxicam を処方しないこと。

＊： EU 域内で以前承認された適応は国家間で差があり、以下のものがある。

急性痛風；月経痛；術後痛；歯科治療中の歯の痛み；上気道の急性炎症に伴う発熱および疼痛の緩和；急性筋骨格疾患（滑液包炎、腱炎など）；急性外傷性障害；脊髄根痛（脊椎内の神経障害による疼痛）

◎Piroxicam〔ピロキシカム, NSAID〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.5 (2007) No.14 (07/12) R09

【WHO】

・ **Fluticasone**: 小児の行動変化の副作用報告 (オランダ)

Fluticasone: Reports of behavioural changes

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007

通知日: 2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_fluti.pdf

オランダ薬剤監視センター (Lareb) は、吸入ステロイド剤 fluticasone propionate の使用に関連する小児の行動変化の報告 17 件を受けた (fluticasone propionate が 13 件, salmeterol/fluticasone propionate が 4 件)。うち 11 件は吸入中止により症状が消失し、1 件は吸入再開による再発が認められた。Fluticasone propionate 剤を使用した 6 人は β_2 刺激薬 salbutamol も併用していたが、1 人

を除きいずれも salbutamol と副作用の因果関係は不明であった。これらの結果から、Lareb は「fluticasone が小児の行動変化の原因である」という我々の仮説が支持されると述べている。また、精神医学的な作用は他の経口ステロイド剤および吸入ステロイド剤の budesonide でも報告されており、ステロイド剤に共通の作用の可能性があるとも述べている。

文 献

- 1) Fluticasone inhalation and behavioural changes in children. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007
<http://www.lareb.nl>

参考情報

※Lareb による原報は下記のリンクに掲載されている。

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_fluti.pdf

©Fluticasone〔フルチカゾン, 吸入ステロイド喘息治療剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.14 (07/12) R10

【WHO】

- Goserelin, buserelin: 前立腺癌の治療における精神障害の副作用報告 (オランダ)

Goserelin, buserelin: Reports of psychiatric disorders

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007

通知日: 2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_3_goser.pdf

オランダ薬剤監視センター (Lareb) は、LH-RH アゴニストの goserelin または buserelin を前立腺癌治療のため投与した男性患者 (56～80 歳) における精神障害の報告を受けた (goserelin が 4 件, buserelin が 1 件)。なお, leuprorelin では同様の報告はない。投薬開始から精神障害発症までの期間は, goserelin の 3 件が 1 週間～5 カ月 (1 件は報告なし), buserelin の 1 件は 7 カ月であった。報告された精神障害は, うつ病, 情緒不安定, 不眠症, 精神病, 睡眠障害等であった。これらの患者のうち, 精神障害の既往歴があったのは 1 人のみであった。2 人の患者は, 抗うつ薬または抗精神病薬による治療を受けた。患者の転帰は, 「回復した」が 2 人, 「回復しなかった」が 2 人であり, その他の患者については報告がなかった。

※WHO 副作用データベースにおける精神障害の報告は goserelin で 222 件, buserelin で 84 件, leuprorelin で 799 件である。

文 献

- 1) Goserelin and psychiatric disorders in the treatment of prostate cancer. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007
<http://www.lareb.nl>

参考情報

※Lareb による原報は下記のリンクに掲載されている。

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_3_goser.pdf

[内容抜粋] 黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)誘導体(アゴニスト)は前立腺癌, 子宮内膜症, 閉経前乳癌の治療薬として使用される。オランダでは goserelin, buserelin, leuprorelin はいずれも前立腺癌の治療薬として承認されている。日本では, goserelin および leuprorelin は前立腺癌の適応があるが, buserelin は前立腺癌の適応がない。LH-RH アゴニストを長期投与すると, 黄体形成ホルモンの産生が抑制される。これによってテストステロンとジヒドロテストステロンの産生が抑制され, 前立腺癌の増大が抑制される。精神障害を起こすメカニズムは明らかではないが, テストステロンのレベル低下は抑うつ気分, 不安, 易刺激性(irritability), 不眠症等と関連することが文献報告されている。Goserelin は内因性の LH-RH より約 100 倍作用が強く, buserelin は約 16 倍作用が強いとされる。

◎Goserelin〔ゴセレリン, LH-RH アゴニスト, 子宮内膜症, 前立腺癌, 閉経前乳癌治療薬〕

国内:発売済 海外:発売済

◎Buserelin〔ブセレリン, LH-RH アゴニスト, 子宮内膜症治療薬〕 国内:発売済 海外:発売済

◎Leuprorelin〔リュープロレリン, LH-RH アゴニスト, 子宮内膜症, 前立腺癌, 閉経前乳癌治療薬〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.14 (07/12) R11

【WHO】

• Olanzapine: 無月経の副作用報告 (オランダ)

Olanzapine: Reports of amenorrhoea

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007

通知日: 2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_olanz.pdf

オランダ薬剤監視センター (Lareb) の副作用データベースには、2006 年 4 月 27 日までに olanzapine の投与に関連する無月経の報告が 7 件ある。投与から発症までの期間は数週～10 カ月であった。患者の転帰は 3 例報告されており、1 例は同薬の投与中止後に回復したが、2 例は回復しなかった。また、7 例中 4 例は benzodiazepine を併用しており、1 例では高プロラクチン血症も認められた。

※WHO の副作用データベースにおける無月経の報告は 54 件である。

文 献

- 1) Olanzapine and amenorrhoea. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007
www.lareb.nl

参考情報

※Lareb による原報は下記のリンクに掲載されている。

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_olanz.pdf

〔内容抜粋〕 Olanzapine は、欧州では 1996 年に中央審査方式で承認され、統合失調症、躁病エピソードに適応がある。Olanzapine の製品概要 (SPC) には、高プロラクチン血症は頻度が 10% 以上の副作用として記載されているが、無月経は記載されていない。Lareb および WHO の副作用データベースでは、olanzapine による無月経の報告が他の副作用報告に比べて多く、報告オッズ比 (ROR) はそれぞれ 25.7 [95%CI [12.2～54.0]]、1.6 [1.2～2.2] である。

Olanzapine はドパミン D₂ 受容体遮断薬で、中脳辺縁系でのドパミンの作用を選択的に遮断する。一方、ドパミンはプロラクチン抑制性であるため、ドパミン D₂ 受容体の遮断によりプロラクチン抑制が解除され、高プロラクチン血症が起こる可能性がある。高濃度のプロラクチンは生殖腺の機能を抑制する。したがって、olanzapine による無月経のメカニズムとしては、ドパミン D₂ 受容体の遮断による高プロラクチン血症が介在する可能性が考えられる。

◎Olanzapine〔オランザピン, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 芦澤 一英