医薬品安全性情報 Vol.6 No.09（2008/05/02）

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

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

- Drug Safety Update Vol.1, No.8, 2008
  - ○ Ketoconazole：経口剤の適応を制限 2
- Enoxaparin sodium［‘Clexane’］（低分子量 heparin）プレフィルドシリンジ：クラス 4 医薬品警告（慎重に使用すること）.....3

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

- Rosiglitazone maleate［‘Avandia’］：患者向け医薬品ガイドを新たに発行 4
- Darunavir ethalolate［‘Prezista’］：添付文書に肝毒性に関する警告を追加 7
- Tiotropium［‘Spiriva HandiHaler’］：脳卒中のリスクに関する早期伝達 10
- Abacavir［‘Ziagen’］, didanosine［‘Videx’］：心臓発作のリスクに関する早期伝達 11
- Montelukast［‘Singulair’］：自殺傾向等との関連性についての早期伝達.....13
- Heparin sodium：有害事象報告に関する情報（2008/04/21）.....14
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 7 月）.....17
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 8 月）.....19
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 9 月）.....22

【カナダ Health Canada】

- Ephedra/ephedrine 製剤：使用に関する注意喚起.....25

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.1
  - ○ 腎機能障害患者における MRI 用 gadolinium 含有造影剤と NSF 発症リスク 26
  - ○ Terbinafine による肝障害 28
  - ○ Glucosamine と warfarin との相互作用.....29
- Enoxaparin［‘Clexane’］（低分子量 heparin）：回収の通知 31

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（2008/05/02 現在）

Vol.6（2008） No.09（05/02）R01

【 英 MHRA 】

• Ketoconazole：経口剤の適応を制限

Ketoconazole: restricted indications

Drug Safety Update Vol.1, No.8, 2008

通知日：2008/03/03

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014095&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

Ketoconazole経口剤は，重篤な肝毒性のリスクがあるため，局所投与で治療できない皮膚糸状菌症，マラセチア毛包炎および慢性カンジダ症にのみ使用すること。

Ketoconazole［‘Nizoral’］はイミダゾール系抗真菌薬であり，皮膚糸状菌，酵母，その他の病原性真菌に対する抗菌スペクトルをもつ。Ketoconazole錠のリスクとベネフィットのレビューにもとづき，処方情報を改訂した。

Ketoconazole経口剤の使用に伴う重篤な肝毒性のリスクがあること（死亡例や肝移植を必要とした症例を含む），また，他の有効な抗真菌療法を利用できることから，いくつかの適応症が削除された。現在では，承認された適応症は以下に限られている。

- Fluconazole，terbinafineおよびitraconazoleに抵抗性を示すか忍容性がない患者の皮膚糸状菌症およびマラセチア（ピチロスポルム）毛包炎で，患部の部位，病変の範囲，深在性の感染のため局所薬で治療できないもの。
- Fluconazoleおよびitraconazoleに抵抗性を示すか忍容性がない患者の慢性粘膜皮膚カンジダ症，皮膚カンジダ症，中咽頭カンジダ症で，患部の部位，病変の範囲，深在性の感染のため局所薬で治療できないもの。

Ketoconazole経口剤の使用に伴う重篤な肝毒性のリスクは，使用期間とともに増加する。使用期間が10日間を超える場合は，事前に必ず，治療反応性の程度および治療継続に伴うリスク・ベネフィットのバランスを十分に考慮すること。

Ketoconazole錠の投与を受けるすべての患者について，肝機能検査を行うこと。肝機能検査は，投与開始前，投与2週目と4週目，その後は月1回継続的に実施すること。なんらかの肝機能パラメータが基準値上限の3倍を超えて上昇した場合は，投与を中止すること。

◇医療従事者への勧告

- Ketoconazole錠は第一選択薬として，または表在性の感染症に対する治療法として適切では

ない。

- Ketoconazole錠は，真菌感染の治療経験が豊富な医師により投与を開始すること。
- Ketoconazole錠は，他の有効な抗真菌療法を考慮した上で，潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回ると判断される場合のみ使用すること。
- 本剤の使用に伴う重篤な肝毒性のリスクは，使用期間とともに増加する。
- 患者の肝機能検査を，投与開始前，投与2週目と4週目，その後は月1回行うこと。

◎Ketoconazole〔ケトコナゾール，イミダゾール系抗真菌薬〕国内：発売済　海外：発売済

※経口剤は国内では発売されていない。

Vol.6（2008） No.09（05/02）R02

【 英 MHRA 】

• Enoxaparin sodium［‘Clexane’］（低分子量 heparin）プレフィルドシリンジ：クラス 4 医薬品警告（慎重に使用すること）*[1]

Class 4 Drug Alert（Caution in Use）：Low molecular weight heparin - enoxaparin sodium［‘Clexane’］pre-filled syringes

Drug Alert

通知日：2008/04/24

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014891&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/Drugalerts/CON014890

◆医療従事者向け情報

MHRA は最近，低濃度の過硫酸化コンドロイチン硫酸（OSCS）[A]が含まれた enoxaparin sodium［‘Clexane’］プレフィルドシリンジの一部のバッチが，英国内で 4～6 週間流通していたとの報告を受けた。この低濃度の過硫酸化コンドロイチン硫酸が副作用を引き起こすというエビデンスはない。

不純物を含まない enoxaparin sodium［‘Clexane’］の在庫が 2008 年 6 月から新たに流通する見込みである。それまでの間，副作用のリスクを最小化する予防策として本勧告を行う。

不純物が含まれた［‘Clexane’］製品を回収した場合，低分子量 heparin の供給が不足する可能性がある。MHRA の医薬品委員会（CHM：Commission on Human Medicines）は本件について検討し，該当バッチには低濃度の不純物が含まれているものの，供給は継続することを推奨していた。

[A] Over-sulphated chondroitin sulphate

◇処方に関する勧告

- Enoxaparin は，治療上非常に重要な薬剤であり，担当医の処方通りに患者への投与を継続することが肝要である。
- Enoxaparin の使用に伴う特定のリスクのエビデンスはなく，供給維持の必要もあるため，英国で販売されている enoxaparin 製品の使用は継続すること。
- あくまでも予防策として，enoxaparin の静脈内や動脈内の投与は，可能であれば避けること。これらの投与経路を用いる場合は，適切な救急処置環境を整えた上で投与し，患者に低血圧やアレルギー反応の徴候がないかを注意深く観察すること。

参考情報

＊1：英国では，医薬品に何らかの問題が認められた場合，MHRA が“Drug Alert”と呼ばれる医療従事者向けドクターレターを発行して警告を呼びかける。この警告にはクラス1～4の区分があり，クラス 1 は最も重大な警告，クラス 4 は最も程度の軽い警告となっている。下記の MHRA “Drug Alerts”のページを参照。
http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Drugalerts/index.htm

◎Enoxaparin〔エノキサパリン，低分子量ヘパリン，静脈血栓症治療剤〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R03

【 米 FDA 】

• Rosiglitazone maleate［‘Avandia’］：患者向け医薬品ガイドを新たに発行

Medication guide ［‘Avandia’］（rosiglitazone maleate tablets）

FDA MedWatch

通知日：2008/02/26

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Avandia

http://www.fda.gov/cder/Offices/ODS/MG/Avandia_MG.pdf

◆FDA MedWatch

FDA および GlaxoSmithKline 社は医師および薬剤師に対し，rosiglitazone maleate［‘Avandia’］の患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）を新たに発行することを通知する。患者向け医薬品ガイドは，［‘Avandia’］を処方する際に患者に配布される。

◆［‘Avandia’］患者向け医薬品ガイド（副作用に関係する箇所を抜粋し要約）

［‘Avandia’］の服用開始前および処方を受ける度に，この医薬品ガイドをよく読むこと。［‘Avandia’］について質問がある場合は，担当医または薬剤師に尋ねること。

◇知っておくべき最も重要な情報

［‘Avandia’］は以下のような重篤な副作用を起こす可能性がある。

心不全の発症または増悪

- ［‘Avandia’］は，余分な水分を体内に貯留させる（体液貯留）ことがあり，その結果，腫脹（浮腫）や体重増加がみられる。体液貯留は，一部の心臓障害を増悪させたり，心不全を起こすことがある。心不全とは，心臓が血液を十分に送り出せない状態のことである。
- 重度の心不全がある場合は，［‘Avandia’］の服用を開始しないこと。
- 何らかの心不全の症状（息切れまたは腫脹等）がある場合は，症状が重くなくても，［‘Avandia’］の使用が適さないことがある。

その他の心臓障害

［‘Avandia’］は，心臓への血流低下に関連する心臓障害のリスクを高めることがある。これには，心臓関連の胸痛（アンギナ）や心臓発作（心筋梗塞）のリスク上昇が含まれる。このリスクは，［‘Avandia’］とインスリンまたは硝酸薬を併用した患者で高いと考えられる。一般に，インスリンや硝酸薬を使用している患者は［‘Avandia’］を併用しないこと。

- 胸痛や胸部圧迫感を感じた場合は，使用中の糖尿病薬の種類を問わず，直ちに医師の診療を受けること。
- 糖尿病患者は心臓障害を起こすリスクが高い。担当医と相談し，高血圧や高コレステロール等の他の体の状態も管理することが重要である。

［‘Avandia’］は上記以外の重篤な副作用を起こすことがある（下記の「起こりうる副作用」の項を必ず読むこと）。

◇服用開始前に担当医に話すべきこと

［‘Avandia’］服用開始前に，糖尿病薬にはどのような選択肢があるか，特に患者自身に予測されるベネフィットとリスクは何かについて，担当医に尋ねること。また，下記の事項を含め，あらゆる医学的な状態を担当医に伝えること。

- 心臓障害または心不全がある。
- 1型（若年性）糖尿病である，または糖尿病性ケトアシドーシスの既往がある。これらの状態はインスリンで治療する必要がある。
- 黄斑浮腫（眼底の腫脹）と呼ばれる糖尿病性眼病変がある。
- 肝障害がある。担当医は，［‘Avandia’］服用開始前および必要に応じ服用中に血液検査を行い，肝機能を確認する必要がある。

- 他の糖尿病薬であるtroglitazone［‘Rezulin’］服用中に肝障害の既往がある。
- 妊娠中または妊娠の予定がある。妊娠中は［‘Avandia’］を服用しないこと。［‘Avandia’］が胎児に悪影響を及ぼすかについては不明である。妊娠中の場合は，糖尿病を管理する最善策について担当医と話し合うこと。月経不順の閉経前（更年期前）の女性では，［‘Avandia’］服用により妊娠の可能性が高まることがある。担当医と［‘Avandia’］服用中の避妊法について話し合い，服用中に妊娠した場合は直ちに担当医に知らせること。
- 授乳中または授乳する予定がある。［‘Avandia’］の母乳中への移行については不明である。授乳中は［‘Avandia’］を服用しないこと。

使用中のすべての薬剤（処方箋薬，非処方箋薬，ビタミン剤，ハーブサプリメント等）について，担当医に伝えること。［‘Avandia’］と一部の薬剤は相互作用し，高血糖，低血糖，心臓障害等の重篤な副作用を起こす可能性がある。特に以下の薬剤を使用している場合は，必ず医師に伝えること。

- インスリン
- Nitroglycerin，isosorbide等の硝酸薬（アンギナと呼ばれる胸痛の治療に用いられる）
- 高血圧，高コレステロール，心不全の治療，または心疾患，脳卒中の予防に用いられるすべての薬剤

◇起こりうる副作用

［‘Avandia’］は以下の重篤な副作用を起こすことがある。

- 心不全の発症または増悪　（「知っておくべき最も重要な情報」の項を参照）
- その他の心臓障害　（同上）
- 腫脹（浮腫）　（同上）
- 体重増加：［‘Avandia’］は，体液貯留または余分な体脂肪による体重増加を起こすことがある。体重増加は，心臓障害等の特定の症状を有する人にとって深刻な問題となる可能性がある（「知っておくべき最も重要な情報」の項を参照）。
- 肝障害：［‘Avandia’］を服用する際は，肝臓が正常に機能していることが重要である。担当医は，［‘Avandia’］服用開始前および必要があれば服用中に血液検査を行い，肝機能を確認する必要がある。以下のような原因不明の症状がある場合は，直ちに担当医に連絡すること。

  悪心や嘔吐，胃痛，通常と異なるまたは原因不明の倦怠感，食欲不振，暗色尿，皮膚や白眼の黄変
- 黄斑浮腫（眼底の腫脹を伴う糖尿病性眼病変）：視覚に何らかの変化を感じた場合は，直ちに担当医に知らせること。
- 骨折（女性で手，上腕，足に多い）：骨を健康に保つ方法について，担当医の助言を求めること。
- 赤血球数減少（貧血）

・ 低血糖（低血糖症）：［‘Avandia’］服用により頭のふらつき感，浮動性めまい，身震い，空腹を感じる場合は，血糖値が過剰に低下している可能性がある。食事を抜いたり，他の血糖降下薬を使用したり，何らかの医学的な問題がある場合にも，上記の状態が起こることがある。低血糖による問題が生じた場合は，担当医に連絡すること。
・ 妊娠につながる排卵（卵巣からの卵の排出）：月経不順の閉経前の女性では，［‘Avandia’］服用により排卵が起こる可能性があり，妊娠の可能性が高まることがある（「服用開始前に担当医に話すべきこと」を参照）。

なお，臨床試験で最も多く報告された［‘Avandia’］の副作用は，感冒様症状，頭痛等であった。

◇関連する医薬品安全性情報

Vol.5 No.18（2007/09/06），Vol.5 No.24（2007/11/29）ほか

◎Rosiglitazone〔ロシグリタゾン，チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤，2 型糖尿病治療薬〕

海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R04

【 米 FDA 】

• Darunavir ethalolate［‘Prezista’］：添付文書に肝毒性に関する警告を追加

Darunavir ethalolate［‘Prezista’］: Information for healthcare professionals

FDA Alert，FDA MedWatch

通知日：2008/03/21，2008/03/12

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/darunavirHCP.htm

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/prezista_DHCP.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Prezista

医療従事者向け情報

◆FDA 警告：FDA は，darunavir ethalolate［‘Prezista’］の添付文書*1の「警告」の項に，肝毒性に関する情報を追加したことについて注意喚起している。

FDA と Tibotec Therapeutics 社は，［‘Prezista’］が投与された臨床試験，および同薬の服用患者における肝毒性の市販後有害事象報告をレビューした。因果関係は十分解明されていないものの，［‘Prezista’］の使用と肝毒性との関連性が疑われる。

［‘Prezista’］は，抗レトロウイルス療法を受けた経験がある成人患者における HIV（ヒト免疫不全ウイルス）感染の治療を適応とするプロテアーゼ阻害剤であり，肝毒性と関連がある抗レトロウイル

ス薬の ritonavir と併用される。一般に HIV の抗レトロウイルス薬では肝酵素上昇がみられるが，一部の抗レトロウイルス薬では肝毒性との関連性がより明確になっている。

医療従事者は，［‘Prezista’］による治療開始前および開始後に，患者に対し適切な肝臓関連の臨床検査を実施すること。患者は，原因不明の倦怠感，食欲不振，悪心，黄疸，腹部痛，暗色尿が認められた場合，直ちに医師の診察を受けること。医療従事者は，肝障害の初発または悪化のエビデンスが得られた場合，［‘Prezista’］の使用休止または中止を検討すること。

◇背景情報およびデータ

FDA は，［‘Prezista’］使用に伴う肝臓関連の市販後有害事象報告をレビューした。［‘Prezista’］が関与したと考えられる肝臓関連の有害事象報告（肝不全，肝壊死，肝硬変，肝炎，黄疸，肝機能検査値上昇）は，24 件であった。いずれの患者も，他の薬剤を使用していたか，または肝障害に関与する可能性がある基礎疾患があった。24 件中 9 件では共感染による B 型または C 型肝炎が報告されていたが，残りの 15 件では報告されていなかった。

臨床試験および市販後有害事象報告において，［‘Prezista’］使用と関連する可能性が最も高かった症例は以下の通りである。

- アルコール摂取歴のある患者で，生検により薬剤性肝障害が判明した症例が 1 件あった。
- 共感染による B 型慢性肝炎の患者で，肝酵素上昇を伴う急性肝炎の症例が 1 件あった。この症例では，［‘Prezista’］と他の抗レトロウイルス薬の使用休止後に肝酵素上昇を伴う急性肝炎が寛解したが，これらの薬剤の使用再開後に再燃がみられた。
- 共感染による B 型または C 型肝炎が報告されていない患者で，生検により薬剤性肝障害が判明した症例が 2 件あった。
- B 型慢性肝炎の患者で，薬剤性過敏反応を伴う急性肝炎の症例が 1 件あった。すべての抗レトロウイルス薬の使用休止後に，［‘Prezista’］を除く抗レトロウイルス薬の使用を再開したところ，急性肝炎の再燃はみられなかった。

◆Tibotec Therapeutics 社からの医療従事者向けドクターレター（抜粋）

［‘Prezista’］は，2種以上のプロテアーゼ阻害剤に抵抗性を示すHIV-1感染患者など，抗レトロウイルス療法を受けた経験がある成人患者のHIV感染治療を適応とし，ritonavir 100 mgと併用（［‘Prezista’］/ritonavir）および他の抗レトロウイルス薬と併用される。

［‘Prezista’］の添付文書の「警告」の項に，肝毒性に関する情報を以下のように追加した。

◇警告：肝毒性

［‘Prezista’］/ritonavir療法において，薬剤性肝炎（急性肝炎，細胞障害性肝炎など）が報告されている。開発段階の臨床試験（n=3,063人）において，［‘Prezista’］/ritonavir療法を受けた患者の0.5%に肝炎の報告があった。B型またはC型慢性活動性肝炎などの肝機能障害がある患者では，重度の肝有害事象を含む肝機能異常を起こすリスクが高い。

市販後に肝障害の症例（死亡例もあり）が複数報告されている。これらの肝障害は一般に進行したHIV-1感染患者でみられ，複数の薬物併用投与を受けていた場合，共感染によるB型またはC型肝炎を含む共存症があった場合，および免疫再構築症候群を発症した場合に生じていた。［‘Prezista’］/ritonavir療法と肝障害との因果関係は，十分解明されていない。

［‘Prezista’］/ritonavir療法を開始する前に適切な臨床検査を実施するとともに，治療中も患者の臨床検査値をモニタリングすること。慢性肝炎や肝硬変がある患者，治療開始前にトランスアミナーゼ上昇が認められる患者では，特に［‘Prezista’］/ritonavir療法開始後数カ月間は，AST/ALT上昇の有無をモニタリングすること。

［‘Prezista’］/ritonavir療法を受けている患者において，肝機能障害の初発または悪化のエビデンスがある場合（臨床的に顕著な肝酵素上昇がみられる場合や，倦怠感，食欲不振，悪心，黄疸，暗色尿，肝圧痛，肝腫大などの症状がある場合を含む），併用療法の休止または中止について必ず検討すること。

また，添付文書およびの患者向け添付文書（Patient Package Insert）の「副作用」の項にも，上記の新情報を追加した。

参考情報

＊1：改訂後の添付文書（患者向け情報を含む）の全文は，下記のサイトを参照。

http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021976s003s004lbl.pdf

◎Darunavir〔ダルナビル，抗ウイルス化学療法薬（抗 HIV 薬）〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R05

【 米 FDA 】

• Tiotropium［‘Spiriva HandiHaler’］:脳卒中のリスクに関する早期伝達[A]

Early communication about an ongoing safety review of tiotropium［‘Spiriva HandiHaler’］

FDA MedWatch, Early Communication

通知日:2008/03/18

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/tiotropium.htm

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Tiotropium

FDAは先ごろ，tiotropium［‘Spiriva HandiHaler’］の製造業者であるBoehringer Ingelheim社から，同薬の使用患者において，安全性モニタリングの過程で脳卒中リスク増加の可能性が認められたとの報告を受けた。［‘Spiriva HandiHaler’］はtiotropium bromideを含有する吸入用カプセル*[1] であり，慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う気管支痙攣の治療に使用される。同薬の使用患者における今回の予備情報をさらに評価するには，追加情報が必要である。

FDAは，Boehringer Ingelheim社が29のプラセボ対照試験の安全性データを統合解析（pooled analysis）したとの報告を受けた。うち25試験では，患者の治療に［‘Spiriva HandiHaler’］が使用された。残りの4試験では，欧州で承認されている別のtiotropium製剤である［‘Spiriva Respimat’］が使用された。29試験には約13,500例のCOPD患者が含まれていた。これらの試験データにもとづくと，1年間治療を受けた患者における脳卒中発症リスクの予備的な推定値は，tiotropium投与群で1,000例あたり8例，プラセボ群で1,000例あたり6例であった。すなわち，tiotropiumに起因する脳卒中（種類を問わない）のリスク増加は，tiotropiumを1年間使用した患者1,000例につき2例であると推定される。

今回の予備的な結果は慎重に解釈する必要がある。FDAはこれらの解析結果の検証を行っていない。統合解析は，安全性問題の可能性について早期に情報を得ることができるが，固有の制約と不確実性があるため，他のデータソースを用いてさらに調査する必要がある。この早期伝達は，進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知するFDAの責務に従って行ったものである。

FDAはBoehringer Ingelheim社と協力し，tiotropiumが脳卒中と関連する可能性についてさらに評価を進めている。FDAは，Boehringer Ingelheim社に追加情報の提出を求めており，tiotropiumの市販後有害事象報告をレビューしている。またBoehringer Ingelheim社は，UPLIFT（Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium）試験と呼ばれる4年間の大規模臨床試験を行っており，tiotropiumの使用に伴う新たな長期安全性データ，ならびに脳卒中リスクや他の安全性問題に関する新たな洞察が得られると考えられる。UPLIFT試験のデータ

[A] 早期伝達について（原文では，文頭に一般的説明として以下の内容が記載されている。）
本情報は，この医薬品について入手したデータの FDA による最新の解析結果を反映している。本情報の公表は，この医薬品と新たに発生した安全性問題に因果関係があるとFDA が判断したことを示すものではない。また，FDA がこの医薬品を処方しないよう医療従事者に勧告するものでもない。FDA は，本情報が何らかの規制措置の根拠となりうるか検討中であるが，まだ結論には達していない。新たな情報や分析結果が得られた場合，FDA は本情報を更新する予定である。

は2008年6月に入手できる予定である。Boehringer Ingelheim社からUPLIFT試験のデータが提出され次第，FDAはデータ解析を実施し，その結果と勧告について国民に伝達する予定である。

［‘Spiriva HandiHaler’］は，慢性気管支炎や肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う気管支痙攣の長時間の維持治療（1日1回使用）の適応に有効な薬剤である。［‘Spiriva HandiHaler’］を使用中の患者は，今回の新情報について疑問があれば担当医に相談し，それまでは使用を中止しないこと。

参考情報

＊1：Tiotropium の混合粉末を封入したカプセルで，専用の吸入器にセットしてカプセルに穴を開けた後，混合粉末のみを吸入する。添付文書は下記のサイトを参照。
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021395s008s015lbl.pdf
なお，本カプセルを内服しないよう，FDAから公衆衛生勧告（Public Health Advisory）が2008年2月29日に出されている。
http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/tiopropium_formoterol.htm

◎Tiotropium Bromide〔チオトロピウム臭化物，Tiotropium Bromide Hydrate（JAN），気管支拡張薬，抗コリン薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R06

【 米 FDA 】

• Abacavir［‘Ziagen’］，didanosine［‘Videx’］：心臓発作のリスクに関する早期伝達

Early communication about an ongoing safety review of ［‘Ziagen’］（abacavir） and ［‘Videx’］（didanosine）

FDA MedWatch，Early communication

通知日：2008/03/27

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/abacavir.htm

FDA は D:A:D 研究（The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study）から得られたデータの最新の解析結果を入手した。この D:A:D 研究は，北米，欧州およびオーストラリアに居住する HIV-1 感染患者 33,347 人を対象とした大規模な観察研究である。本研究では，患者の追跡調査により，抗 HIV 薬による治療が及ぼす短期的および長期的な有害作用を評価している。

2007 年 2 月 1 日までのデータの解析により，ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）として知られる薬剤クラスのうち，特定の HIV 薬を服用している患者における心筋梗塞（心臓発作）のリスク

を検討した。対象とした薬剤は zidovudine, stavudine, abacavir, didanosine, lamivudine であった。解析結果には特に，これらの薬剤の累積使用，および最近の使用（現在使用中または過去 6 カ月以内に使用）と過去の使用（6 カ月以上前に最終使用）における心臓発作の相対リスクについて記載されている。

解析結果では，abacavir または didanosine の最近の使用は，心臓発作のリスク増加と関連があることが示された。Abacavir または didanosine の服用患者は，他の薬剤の服用患者よりも心臓発作の発症リスクが大きかった。このリスクは，経時的には増加せず，服用期間中持続して認められ，abacavir または didanosine の服用中止後はリスクが減少し，可逆的であると考えられた。

2007 年後半，abacavir の製造業者である GlaxoSmithKline（GSK）社は D:A:D 研究の解析の予備的結果を受け，自社の臨床試験データベースを用いて調査を行った。GSK 社の解析結果は明確な結論に達しないものであったが，リスクの増加は示していなかった。Didanosine の製造業者である Bristol Myers Squibb（BMS）社は自社の臨床データベースを解析したが，GSK 社の場合と同様に，didanosine の使用に伴う心臓発作のリスク増加はみられなかった。BMS 社の解析結果も明確な結論に達しないものであった。

D:A:D 研究から得られた主要な知見は以下の通りである：

- 少なくとも一部の NRTI に関して，心臓疾患の他のリスク因子を有する患者が服薬した場合に心臓発作のリスクの増加が大きいと考えられる。他のリスク因子としては，心疾患の既往，高コレステロール値，高血圧，糖尿病，喫煙，および年齢がある。
- 一部の解析では，心臓発作のリスクが didanosine 服用患者で 49%，abacavir 服用患者で 90%上昇したことが示された。
- 服薬に伴う心臓発作の増加リスクは，治療期間中持続して認められ，治療中止から 6 カ月後には認められなくなった。

FDA は現在，D:A:D 研究のデータを用いた解析は不完全であると考えている。他種の NRTI である tenofovir または emtricitabine を服用した場合の心臓発作リスクを評価した解析がないためである。FDA は，abacavir および didanosine の全体的なリスクとベネフィットの評価を継続していく。この評価により，添付文書の改訂を要する可能性がある。評価終了までの間，医療従事者は，患者が服用している abacavir，didanosine 等の個々の抗 HIV-1 薬について潜在的なリスク・ベネフィットの評価を行うこと。

◎Abacavir〔アバカビル，核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI），抗 HIV 薬〕国内：発売済
海外：発売済

◎Didanosine〔ジダノシン，核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R07

【 米 FDA 】

• Montelukast［‘Singulair’］: 自殺傾向等との関連性についての早期伝達

Early communication about an ongoing safety review of montelukast［‘Singulair’］

FDA MedWatch, Early communication

通知日 :2008/03/27

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/montelukast.htm

（抜粋）

FDA は，montelukast［‘Singulair’］の使用と，行動/気分の変化，自殺傾向（自殺念慮と自殺行為）および自殺との関連性を調査している。［‘Singulair’］はロイコトリエン受容体拮抗薬の一つであり，喘息およびアレルギー性鼻炎の症状（くしゃみ，鼻詰まり，鼻汁，鼻そう痒感）の治療，および運動誘発性喘息の予防に用いられる。

［‘Singulair’］の製造業者である Merck 社は過去 1 年にわたり，［‘Singulair’］の処方情報および患者向け情報を改訂し，以下の市販後有害事象を追加してきた : 振戦（2007 年 3 月），うつ病（2007 年 4 月），自殺傾向（自殺念慮と自殺行為）（2007 年 10 月）および不安（2008 年 2 月）。

FDA はこれまでの調査を受け，Merck 社との協力の下に［‘Singulair’］の使用と，行動/気分の変化，自殺傾向および自殺とが関連する可能性についてさらに評価を行っている。FDA は Merck 社に対し，自殺傾向および自殺についての情報をさらに得るため，［‘Singulair’］の研究データを評価するよう要請した。FDA は，［‘Singulair’］を使用した患者における行動/気分の変化，自殺傾向および自殺に関する市販後報告をレビューしている。

FDA は進行中の評価について，解析が複雑であるため評価終了までに最長 9 カ月を要する可能性があると予想している。FDA はレビューを終了次第，結論および勧告を公表する予定である。

［‘Singulair’］は，喘息およびアレルギー性鼻炎の症状の治療を適応とする薬剤である。患者は，今回の新たな情報に不明点がある場合でも，担当医への相談なしに［‘Singulair’］の使用を中止しないこと。さらに情報が得られるまでの間，医療従事者および介護者は，［‘Singulair’］を使用中の患者に自殺傾向（自殺念慮と自殺行為），行動/気分の変化がみられないか観察すること。

他のロイコトリエン修飾薬としては，［‘Singulair’］と同じロイコトリエン受容体拮抗薬である zafirlukast［‘Accolate’］，ロイコトリエン合成阻害剤である zileuton（［‘Zyflo’］，［‘Zyflo CR’］）がある。FDA は，［‘Accolate’］や［‘Zyflo’］，［‘Zyflo CR’］を使用した患者における行動/気分の変化，自殺傾向および自殺に関する市販後報告をレビューしており，さらに調査を行うべきかを評価する予定である。

参考情報

※［‘Singulair’］の最新の処方情報および患者向け情報は以下のサイトを参照のこと。

http://www.singulair.com

◎Montelukast〔モンテルカスト，ロイコトリエン受容体拮抗薬，抗アレルギー薬，喘息治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R08

【 米 FDA 】

• Heparin sodium：有害事象報告に関する情報（2008/04/21）

Information on adverse event reports and heparin

通知日：2008/04/21

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/adverse_events.htm

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm#AE

・ 下記の**表 1** は，2007 年 1 月 1 日～2008 年 4 月 13 日に発生し，FDA に報告された heparin 投与後の死亡者数を示している。
  ○ 1 列目は，報告中の医学的事象の発生月を示している。医学的事象発生日は死亡日とは異なる場合がある。
  ○ 2 列目は，heparin 投与後の死亡者数（死亡の原因は問わない）を示している。
  ○ 3 列目は，アレルギーや低血圧の症状が 1 つ以上認められた死亡報告数を示している。これらの報告が一連の heparin 回収のきっかけとなった。
  ○ FDA への死亡報告は，2007 年 1 月 1 日以降 131 件あり，うち 123 件は 2008 年 1 月 1 日以降に報告されたものである。
  ○ アレルギーや低血圧の症状が 1 つ以上認められた死亡報告 81 件のうち，78 件は 2008 年 1 月 1 日以降に報告されたものである。
  ○ アレルギー症状や低血圧が認められた報告は，死因がアレルギー症状や低血圧であったことを必ずしも示していない。
  ○ FDA が受けた死亡報告のうち 50 件にはアレルギーや低血圧の記載がなかった。これらの患者の死因はさまざまであった。

表 1:FDA に報告された heparin 投与患者の死亡数（2007 年 1 月 1 日～2008 年 4 月 13 日）

医学的事象発生月	死亡報告数*	アレルギー/低血圧の症状が 1 つ以上認められた死亡報告数
2007 年 1 月	3	1
2007 年 2 月	1	0
2007 年 3 月	4	2
2007 年 4 月	4	2
2007 年 5 月	2	1
2007 年 6 月	3	2
2007 年 7 月	4	2
2007 年 8 月	1	1
2007 年 9 月	2	2
2007 年 10 月	7	4
2007 年 11 月	11	10
2007 年 12 月	20	13
2008 年 1 月	31	21
2008 年 2 月	28	18
2008 年 3 月	3	0
日付不明	7	2
計	131	81

*本表の報告は全医薬品製造業者の heparin 製品を対象としている。

表 2:FDA に報告された heparin 使用患者の死亡数（2006 年 1 月 1 日～2006 年 12 月 31 日）

医学的事象発生年	死亡報告数*	アレルギー/低血圧の症状が 1 つ以上認められた死亡報告数
2006 年	55	3

*本表の報告は全医薬品製造業者の heparin 製品を対象としている。

・ 比較を目的として，FDA は，2006 年に受けた原因を問わない死亡の報告（**表 2**）のうち，heparin が潜在的な被疑薬として記載されている報告のレビューを行った。
  ○ 2006 年 1 月 1 日～12 月 31 日に計 55 件の死亡報告を受けており，これは 1 カ月あたり平均 4～5 件である。
  ○ この 55 件の死亡報告において，患者の医学的状況は様々であった。
  ○ この死亡報告中 3 件に，医学的事象としてアレルギー反応や低血圧の記載があり，この有害事象は 2008 年の heparin 回収のきっかけとなった症例と類似していた。

・ FDA は，heparin 投与後に生じた有害事象の報告を継続して受けている。
  ○ FDA は，今後得られる有害事象報告を以前に受けた報告と併せて解析する予定である。

○ FDA は，定期的にウェブサイト上のデータを更新する予定である。

・ 患者，消費者，医師，看護師，薬剤師等は，有害事象を MedWatch program を通して FDA に直接か，あるいは医薬品製造業者に報告することができる。
  ○ FDA は 1 年あたり約 400,000 件の有害事象報告を受けている。
  ○ これらの大半（90%以上）は医薬品製造業者からの報告である。

・ 国民は，有害事象が生じた際，事象発現の時期に関わらず，FDA または医薬品製造業者に報告することができる。
  ○ 事象発現から数カ月以上経過後に，FDA や医薬品製造業者に報告がなされた例もある。
  ○ ある有害事象についてメディアで大きく取り上げられた後，同様の有害事象の報告が増加することが多い。

・ 有害事象の報告は，特定の薬剤がその医学的事象または死亡の原因となったことを必ずしも意味しない。
  ○ 薬剤と医学的事象との間の因果関係の妥当性については，これらの報告を分析しなければならない。
  ○ 薬剤と医学的事象または死亡との間の因果関係については，個別症例のみで判断できないことが多い。
  ○ 多くの患者では，薬剤ではなく，重篤な患者の状況が有害事象の原因となった可能性がある。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.06（2008/03/19），Vol.6 No.07（2008/04/03），Vol.6 No.08（2008/04/17）

◎Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム，血液凝固阻止剤〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R09

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 7 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－July 2007

FDA MedWatch

通知日：2007/09/10

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/jul07_quickview.htm

この概要では，各医薬品製剤の枠組み警告，禁忌，警告，使用上の注意，副作用，患者用情報の各項目の表示改訂を示す。**表**には医薬品名と改訂箇所のリスト，また詳細版には改訂された項目と小見出し，枠組み警告または禁忌，新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号：BW（boxed warning）：枠組み警告，C（contraindications）：禁忌，W（warnings）：警告，
P（precautions）：使用上の注意，AR（adverse reactions）：副作用，
PPI/MG（Patient Package Insert/Medication Guide）：患者用情報

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Anafranil（clomipramine hydrochloride capsules, USP）	○		○	○		MG
Baraclude（entecavir） Tablets and Oral Solution	○		○	○		PPI
Emsam（selegiline transdermal system） Continuous Delivery for Once-Daily Application	○		○	○		MG
EstroGel 0.06%（estradiol gel）	○		○	○	○	PPI
Norpramin（desipramine hydrochloride tablets, USP）	○		○	○		MG
Nortriptyline Hydrochloride Oral Solution, USP	○		○	○		MG
Pamelor（nortriptyline HCl） Capsules and Oral Solution, USP	○		○	○		MG
Remeron（mirtazapine） Tablets	○		○	○		MG
RemeronSolTab（mirtazapine） Orally Disintegrating Tablets	○		○	○		MG
Seroquel（quetiapine fumarate） Tablets	○		○	○		MG
Tofranil-PM（imipramine pamoate capsules）	○		○	○		MG
Xolair（omalizumab） for Subcutaneous Use	○		○	○	○	MG
Aygestin（norethindrone acetate tablets, USP）		○	○	○	○	PPI
Dipentum（olsalazine sodium capsules）		○		○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Intron A（interferon alfa-2b, recombinant） for Injection		○	○	○	○	MG
Ceftin Tablets（cefuroxime axetil tablets） Ceftin for Oral Suspension（cefuroxime axetil powder for oral suspension）			○	○		
Crestor（rosuvastatin calcium） Tablets			○	○	○	
Evista（raloxifene hydrochloride） Tablets			○	○		PPI
Fortaz（ceftazidime for injection） Fortaz（ceftazidime injection）			○	○		
Invirase（saquinavir mesylate） Capsules and Tablets			○	○		PPI
Neulasta（pegfilgrastim）			○		○	PPI
Rocephin（ceftriaxone sodium） for injection			○	○		
Viracept（nelfinavir mesylate） Tablets and Oral Powder			○	○		
Zestoretic（lisinopril and hydrochlorothiazide）			○	○		
Zestril（lisinopril）			○	○		
Zinacef（cefuroxime for injection） Zinacef（cefuroxime injection）			○	○		
Clarinex-D 12 Hour Extended Release Tablet（desloratadine and pseudoephedrine sulfate, USP）				○		
Delatestryl（testosterone enanthate Injection, USP）				○		
Humalog（insulin lispro [rDNA origin] injection） 100 Units/mL				○		PPI
Kaletra（lopinavir/ritonavir） Capsules and Oral Solution				○		
Norvir（ritonavir capsules） Soft Gelatin and（ritonavir oral solution）				○		
Serostim（somatropin [rDNA origin] for injection）				○	○	
Toprol XL（metoprolol succinate） Extended-Release Tablets				○		
Calcijex（calcitriol injection）					○	
Crixivan（indinavir sulfate） Capsules					○	
Humira（adalimumab） Solution for Subcutaneous Injection					○	
Ovidrel（choriogonadotropin alfa injection） for Subcutaneous Use					○	
VESIcare（solifenacin succinate） Tablets						
Zyprexa（olanzapine tablets） Zyprexa Zydis（olanzapine orally disintegrating tablets） Zyprexa IntraMuscular（olanzapine for injection）					○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Actonel（risedronate sodium） Tablet, Film Coated						PPI
Daypro Alta（oxaprozin potassium） Tablets						MG
Feldene（piroxicam） Capsules						MG
Oruvail Extended-Release（ketoprofen extended-release） Capsule Orudis（ketoprofen） Capsule						MG
Voltaren（diclofenac sodium enteric-coated tablets）						MG

Vol.6（2008） No.09（05/02）R10

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 8 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－August 2007

FDA MedWatch

通知日：2007/10/02

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/aug07_quickview.htm

この概要では，各医薬品製剤の枠組み警告，禁忌，警告，使用上の注意，副作用，患者用情報の各項目の表示改訂を示す。**表**には医薬品名と改訂箇所のリスト，また詳細版には改訂された項目と小見出し，枠組み警告または禁忌，新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号：BW（boxed warning）：枠組み警告，C（contraindications）：禁忌，W（warnings）：警告，
P（precautions）：使用上の注意，AR（adverse reactions）：副作用，
PPI/MG（Patient Package Insert/Medication Guide）：患者用情報

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Actos（pioglitazone hydrochloride） Tablets	○	○	○	○		
Avandamet（rosiglitazone maleate and metformin hydrochloride） Tablets	○	○	○			
Avandaryl（rosiglitazone maleate and glimepiride） Tablets	○	○	○			
Avandia（rosiglitazone maleate） Tablets	○	○	○			

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Celexa（citalopram hydrobromide） Tablets and Oral Solution	○		○	○		MG
Cymbalta（duloxetine hydrochloride） Delayed-Release Capsules	○		○	○		MG
Diovan（valsartan） Tablets	○		○	○		
Effexor（venlafaxine hydrochloride） Tablets	○		○	○		MG
Effexor XR（venlafaxine hydrochloride） Extended-Release Capsules	○		○	○		MG
Lexapro（escitalopram oxalate） Tablets and Oral Solution	○		○	○		MG
Limbitrol（chlordiazepoxide）（amitriptyline HCI） DS（double strength） Tablets	○		○	○		MG
Marplan（isocarboxazid） Tablets	○		○	○		MG
Nardil（phenelzine sulfate tablets, USP）	○		○	○		MG
Parnate（tranylcypromine sulfate） Tablets	○		○	○		MG
Paxil（paroxetine hydrochloride） Tablets and Oral Suspension	○		○	○		MG
Paxil CR（paroxetine hydrochloride） Controlled-Release Tablets	○		○	○		MG
Pexeva（paroxetine mesylate） Tablets	○		○	○		MG
Prozac（fluoxetine capsules, USP, fluoxetine oral solution, USP, fluoxetine delayed-release capsules, USP）	○		○	○		MG
Sertraline Hydrochloride Tablets and Oral Concentrate	○		○	○		MG
Sinequan（doxepin HCl） Capsules and Oral Concentrate	○		○	○		MG
Surmontil（trimipramine maleate）	○		○	○		MG
Symbyax（olanzapine and fluoxetine HCl capsules）	○		○	○		MG
Tekturna（aliskiren） Tablets	○		○	○		
Wellbutrin（bupropion hydrochloride） Tablets	○		○	○		MG
Wellbutrin SR（bupropion hydrochloride） Sustained-Release Tablets	○		○	○		MG
Wellbutrin XL（bupropion hydrochloride extended-release tablets）	○		○	○		MG
Zyban（bupropion hydrochloride） Sustained-Release Tablets	○		○	○		MG
Reclast（zoledronic acid） Injection		○	○	○	○	PPI
Risperdal（risperidone） Tablets and Oral Solution Risperdal M-TAB（risperidone） Orally Disintegrating Tablets		○	○	○	○	
Tegretol（carbamazepine, USP） Chewable Tablets and Suspension Tegretol-XR（carbamazepine extended-release tablets）		○	○	○		
Albenza（albendazole） Tablets			○	○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Ceftin Tablets（cefuroxime axetil tablets） Ceftin for Oral Suspension（cefuroxime axetil powder for oral suspension）			○	○		
NegGram Suspension（nalidixic acid, USP） Oral Suspension			○	○		
Neoral Soft Gelatin Capsules（cyclosporine capsules, USP） MODIFIED Neoral Oral Solution（cyclosporine oral solution, USP） MODIFIED			○	○		
Proquin XR（ciprofloxacin hydrochloride） Extended-Release Tablets			○	○		PPI
Provigil（modafinil） Tablets			○	○		PPI
Pulmicort Turbuhaler（budesonide inhalation powder） for Oral Inhalation Only			○	○	○	PPI
Rituxan（rituximab）			○	○		
Trileptal（oxcarbazapine） Tablets and Oral Suspension			○	○	○	
Tykerb（lapatinib） Tablets			○	○	○	
Viramune（nevirapine） Tablets and Oral Suspension			○		○	
Clinoril（sulindac） Tablets				○	○	MG
Coumadin Tablets（warfarin sodium tablets, USP） Crystalline Coumadin for Injection（warfarin sodium for injection, USP）				○	○	
Diuril（chlorothiazide） Oral Suspension				○		
Humalog（insulin lispro injection, USP [rDNA origin]）, U-100				○		PPI
Humalog Mix 50/50（50% insulin lispro protamine suspension and 50% insulin lispro injection [rDNA origin]）, U-100				○		PPI
Humalog Mix 75/25（75% insulin lispro protamine suspension and 25% insulin lispro injection [rDNA origin]）, U-100				○		PPI
Mycamine（micafungin sodium） for Injection				○		
Renagel（sevelamer hydrochloride） Tablets				○	○	
Astelin（azelastine hydrochloride） Nasal Spray（for Intranasal Use Only）					○	
Elidel（pimecrolimus） Cream 1%					○	
Arthrotec（diclofenac sodium/misoprostol） Tablets						MG
Coreg CR（carvedilol phosphate） Extended Release Capsules						PPI
Humulin 50/50（50% human insulin isophane suspension and 50% human insulin injection [rDNA origin]）, U-100						PPI
Humulin 70/30（70% human insulin isophane suspension and 30% human insulin injection [rDNA origin]）, U-100						PPI

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Humulin N NPH（human insulin [rDNA origin] isophane suspension）, U-100						PPI
Humulin R Regular（insulin human injection, USP [rDNA origin]）, U-100						PPI
Nalfon（fenoprofen calcium capsules, USP）						MG

Vol.5（2008） No.09（05/02）R11

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 9 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－September 2007

FDA MedWatch

通知日：2007/10/26

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/sep07_quickview.htm

この概要では，各医薬品製剤の枠組み警告，禁忌，警告，使用上の注意，副作用，患者用情報の各項目の表示改訂を示す。**表**には医薬品名と改訂箇所のリスト，また詳細版には改訂された項目と小見出し，枠組み警告または禁忌，新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号：BW（boxed warning）：枠組み警告，C（contraindications）：禁忌，W（warnings）：警告，
P（precautions）：使用上の注意，AR（adverse reactions）：副作用，
PPI/MG（Patient Package Insert/Medication Guide）：患者用情報

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Actoplus Met（pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride）Tablets	○	○	○	○	○	PPI
Campath（alemtuzumab）Injection for Intravenous Use	○		○	○	○	
CellCept（mycophenolate mofetil capsules）（mycophenolate mofetil tablets） CellCept Oral Suspension（mycophenolate mofetil for oral suspension） CellCept Intravenous（mycophenolate mofetil hydrochloride for	○		○	○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
injection）						
Diovan HCT（valsartan and hydrochlorothiazide, USP）Tablets	○		○	○		
Duetact（pioglitazone HCl plus glimepiride）	○	○	○	○	○	PPI
Evista（raloxifene hydrochloride）Tablets for Oral Use	○		○	○	○	MG
MDP Multidose Kit for the Preparation of Technetium Tc99m Medronate Injection		○	○		○	
MDP Multidose Utilipak Kit for the Preparation of Technetium Tc99m Medronate Injection		○	○		○	
Avastin（bevacizumab）for Intravenous Use			○		○	
Butisol Sodium（butabarbital sodium tablets, USP and butabarbital sodium oral solution, USP）Tablets and Oral Solution			○	○		
Cefazolin for Injection, USP and Dextrose Injection, USP			○	○		
CefOTAXime for Injection, USP and Dextrose Injection			○	○		
CefTRIaxONE for lnjection and Dextrose lnjection			○	○		
CefUROXime for Injection, USP and Dextrose Injection, USP			○	○		
Cefzil（cefprozil）Tablets Cefzil（cefprozil）for Oral Suspension			○	○		
Gleevec（imatinib mesylate）Tablets for Oral Use			○	○	○	
Haldol brand of haloperidol injection（for Immediate Release）			○			
Haldol Decanoate 50（haloperidol）for IM Injection Only Haldol Decanoate 100（haloperidol）for IM Injection Only			○			
HalfLytely and Bisacodyl Tablets Bowel Prep Kit（PEG-3350, sodium chloride, sodium bicarbonate and potassium chloride for oral solution and bisacodyl delayed release tablets）			○	○	○	PPI
Keppra（levetiracetam）Injection for Intravenous Use			○	○	○	
Levaquin（levofloxacin）Tablets and Oral Solution Levaquin（levofloxacin）Injection for Intravenous Use Levaquin（levofloxacin in 5% dextrose）Injection, for Intravenous Use			○	○	○	PPI
Lipitor（atorvastatin calcium）Tablets			○	○		
Neupogen（filgrastim）			○	○		PPI

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Norditropin Cartridges [somatropin（rDNA origin）injection], for Subcutaneous Use			○	○	○	PPI
Soma（carisoprodol）Tablets for Oral Use			○	○	○	
Taxotere（docetaxel）Injection Concentrate, Intravenous Infusion			○	○	○	PPI
Vancomycin Hydrochloride（vancomycin hydrochloride）Injection, Solution for Intravenous Use Only			○	○		
Actos（pioglitazone hydrochloride）Tablets				○		
Avandamet（rosiglitazone maleate and metformin hydrochloride）Tablets				○		PPI
Avandaryl（rosiglitazone maleate and glimepiride）Tablets				○	○	PPI
Avandia（rosiglitazone maleate）Tablets				○		PPI
Caduet（amlodipine besylate/atorvastatin calcium）Tablets				○	○	
Dovonex（calcipotriene cream）Cream, 0.005%				○		
Dovonex（calcipotriene ointment）, 0.005%				○		
Dovonex（calcipotriene solution）Scalp Solution, 0.005%				○		
Effexor（venlafaxine hydrochloride）Tablets				○	○	
Effexor XR（venlafaxine hydrochloride）Extended-Release Capsules				○	○	
Epivir-HBV（lamivudine）Tablets and Oral Solution				○		PPI
Inderal（propranolol hydrochloride）Tablets				○		
Kaletra（lopinavir/ritonavir）Capsules and Oral Solution				○		
Kaletra（lopinavir/ritonavir）Tablets and Oral Solution				○		
Proquin XR（ciprofloxacin hydrochloride）Extended-Release Tablets				○	○	PPI
Voltaren Ophthalmic（diclofenac sodium ophthalmic solution）0.1%				○	○	
Zebeta（bisoprolol fumarate）Tablets				○		
Ziac（bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide）Tablets				○		
Abilify（aripiprazole）Tablets and Oral Solution Abilify Discmelt（aripiprazole）Orally Disintegrating Tablets Abilify（aripiprazole）Injection for Intramuscular Use Only					○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Anzemet（dolasetron mesylate）Injection					○	
Anzemet（dolasetron mesylate）Tablets					○	
Benicar（olmesartan medoxomil）					○	
BuSpar（buspirone HCl, USP）Tablets					○	
Keppra（levetiracetam）Tablets and Oral Solution					○	
Lupron Injection（leuprolide acetate）					○	
OsmoPrep（sodium phosphate monobasic monohydrate, USP, and sodium phosphate dibasic anhydrous, USP）					○	
Rituxan（rituximab）					○	
Humulin R Regular U-500（Concentrated）Insulin Human Injection, USP（rDNA Origin）						PPI

Vol.6（2008） No.09（05/02）R12

【 *カナダ* Health Canada 】

• Ephedra/ephedrine 製剤：使用に関する注意喚起

Health Canada reminds canadians not to use ephedra/ephedrine products

Information Update

通知日：2008/03/11

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_41_e.html

Health Canadaは消費者に対し，ephedraまたはephedrineを含む製品について，単独またはcaffeineその他の興奮剤との併用を問わず，体重減少，ボディービル，活力増進の目的で使用しないよう注意を喚起している。Ephedraまたはephedrineを含む製品をcaffeineその他の興奮剤と一緒に摂取した場合，重篤かつ場合によっては致死的な有害作用が誘発されるおそれがある。Health Canadaは，これらの製品の使用が認可されていないことについて，消費者の注意を喚起している。

Ephedra（麻黄）は有効成分 ephedrine の原料となる植物である。Ephedrine の使用に伴う有害作用には，浮動性めまい，頭痛，食欲減退，不安，落ち着きのなさまたは神経過敏，胃腸障害，不整脈または頻脈，不眠症，潮紅，発汗，高血圧，脳卒中，痙攣発作，精神病，死亡がある。

Health Canada は 2005 年と 2006 年にカナダで未承認の ephedra／ephedrine 含有製品について，重篤な有害作用のリスクがあるため，消費者向けに使用に関する警告を行った。

心臓疾患，高血圧，甲状腺疾患，糖尿病，前立腺腫大，不安および落ち着きのなさ，緑内障（重篤な眼の障害），褐色細胞腫（重篤な内分泌腺障害）がみられる人では，ephedra や ephedrine により病状が悪化するため，ephedrine を含む製品の使用は推奨しない。消費者は，ephedra や ephedrine を含む製品を承認適応である鼻うっ血除去にのみ使用すること。また，医療従事者からの指示を受けてその監督下で使用する場合を除き，ephedra および ephedrine/pseudoephedrine の添付文書に記載されている最大許容用量を超えて使用しないこと。また，妊娠中および授乳中はこれらの製品の使用を避けること。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.4 No.12（2006/06/15）ほか

Vol.6（2008） No.09（05/02）R13

【 豪 TGA 】

• 腎機能障害患者における MRI 用 gadolinium 含有造影剤と NSF 発症リスク

MRI scans with gadolinium-containing contrast agents and the risk of NSF － caution in patients with renal impairment

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.1

通知日：2008/02/01

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0802.htm

NSF（腎性全身性線維症）は，皮膚と結合組織の線維化を伴うまれな疾患であるが，重篤化して生命を脅かす危険性もある。現在その原因は不明であるが，最近，重篤な腎機能障害患者の NSF 発症と，MRI（磁気共鳴撮影）の画質向上に用いられる gadolinium 含有造影剤の使用との間に強い関連性が認められた [1,2]。

NSF は通常，赤色または暗褐色の小斑，丘疹，斑（plaque）として皮膚に現れ，四肢の皮膚に腫脹や肥厚を伴う。数日～数週間で症状が進行し，関節の可動性が障害される拘縮に至ることがある。また，全身の臓器（肝臓，肺，筋肉，心臓）に影響を及ぼし，死亡することもある [2,3]。腎機能の改善により症状が軽減したとの報告が数例あるものの，現在有効な治療法はない。

TGA は，gadolinium 含有造影剤に関連する NSF の報告を 1 件受けている。腎機能障害がある女性患者が，2002 年に脊髄の MRI 検査で gadodiamide の投与を受けた。9 カ月後，手足の皮膚肥厚，前腕のそう痒症と潰瘍，眼と口内の乾燥，胃食道逆流，労作性呼吸困難が 1 カ月間認められたと報告された。2004 年になって初めて NSF と診断されたが，その後 2 年間で症状が進行性に悪化し，車椅子生活となった。本件については，2007 年初めに文献 [4] で発表されるまで TGA に報

告されておらず，gadolinium 含有造影剤投与との関連性が十分認識されていなかったと考えられる。

オーストラリアで販売されているgadolinium含有造影剤は数種あるが，NSFの発現率は薬剤ごとに異なると考えられる。Gadodiamide［‘Omniscan’］，dimeglumine gadopentetate［‘Magnevist’］，gadoversetamide［‘OptiMARK’］の 3 剤は，先ごろ急性または慢性の重症腎不全患者（糸球体濾過率が30 mL/分/1.73 m^2未満）には投与禁忌とされ，すべてのgadolinium含有造影剤について添付文書の「使用上の注意」の項が改訂された。

腎機能障害が軽度～中等度の患者については，NSF 発症リスクの有無および程度は現時点で不明である。これらの患者については，gadolinium 含有造影剤を用いる MRI 検査のベネフィットとNSF 発症のリスクの可能性を十分に考慮する必要がある。

現在，「腎機能障害患者に対するgadolinium含有造影剤の使用に関するオーストラリアのガイドライン」*[1] を作成中である。

患者に MRI 用造影剤の使用を検討している医師は，以下の点に留意すること。

- MRI 用造影剤使用にあたり，妥当性があることを確認すること。
- すべての患者に対して既往歴の聴取や腎機能検査（血清クレアチニンや推定糸球体濾過率の測定）を実施し，腎機能障害の有無を確認すること。
- 妊娠の有無を確認すること（胎児は NSF のリスクが高いと考えられるため）。

患者に腎機能障害や妊娠が認められた場合は，放射線科医に伝える必要がある。

NSFに似た症状を呈した患者には，過去に造影剤を用いたMRI検査を受けたことがあるか尋ねること。また，放射線科医は MRI 検査の結果を報告する際，使用したすべての造影剤の詳細を記録すること。

文 献

1） Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents - St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR Weekly* 2007; 56: 137-141.

2） Richmond H, Zwerner J, Kim Y, Fiorentino D. Nephrogenic systemic fibrosis. Relationship to gadolinium and response to photophoresis. *Arch Dematol* 2007; 143: 1025-1030.

3） Cowper S. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 785-790.

4） Cheung P and Dorai Raj A. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a new clinical entity mimicking scleroderma *Int Med J* 2007; 37: 139-141.

参考情報

＊1：下記のサイトを参照。

http://www.kidney.org.au, http://www.ranzcr.edu.au, http://www.nephrology.edu.au

◎Gadodiamide〔ガドジアミド，Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕国内：発売済
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 含有 MRI 用造影剤〕
国内：発売済 海外：発売済
◎Gadoversetamide〔Gadolinium 含有 MRI 用造影剤〕海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R14

【 豪 TGA 】

• Terbinafine による肝障害

Hepatic reactions with terbinafine

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin，Vol.27，No.1

通知日：2008/02/01

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0802.htm

経口 terbinafine［'Lamisil'］は，局所治療が奏効しない爪および皮膚の真菌感染（白癬）の治療に承認されている。ADRAC（Adverse Drug Reactions Advisory Committee，オーストラリア医薬品副作用諮問委員会）は，一部の症例において局所治療を試みることなく経口 terbinafine が選択され，その結果，患者に，無顆粒球症や他の造血機能障害，スティーブンス・ジョンソン症候群および肝不全等の稀であるが重篤かつ生命を脅かす副作用のリスクがもたらされる可能性を懸念している。

ADRAC は以前，経口 terbinafine に関連する重篤な有害作用に対する注意を喚起した[1,2,3]。同委員会は最近，肝機能が正常であった 81 歳の女性が経口 terbinafine（1 日 250 mg）による足の親指の真菌感染治療を開始したところ，約 3 週間後に胆汁うっ滞性肝炎を発症したという報告のレビューを行った。その後，患者は肝腎不全により死亡した。

2008 年 1 月までに報告された terbinafine（全剤形）に関連する有害事象 計 722 例のうち，70 例は肝障害に関するものであり，その大半（61 例）において経口 terbinafine が唯一の被疑薬であった。爪真菌症が terbinafine の最も一般的な使用理由として挙げられており，患者の年齢は 20～85 歳（中央値 58 歳）で，男女ほぼ同数であった。肝障害は，terbinafine 使用開始から 1 カ月以内に報告の半数で，7 週以内に 80%で生じた。報告の大半は軽度の肝機能異常に関するものであったが，3 例は致死的な肝不全，10 例は肝炎，12 例は黄疸であった。27 例で完全な回復が認められたが，34 例は回復せず，9 例は転帰不明であった。

ADRAC は処方者に対し，経口 terbinafine が稀ではあるが重篤かつ生命を脅かす副作用と関連する可能性があることを注意喚起する。経口 terbinafine を処方する医師は，その処方の必要性

を十分確認すること。経口 terbinafine は，局所治療が奏効しなかった場合のみ，最新の製品情報に従い，可能な限り短期間の処方とすること。

文 献

1）Life threatening blood dyscrasias with oral terbinafine. *Aust Adv Drug React Bull* 2006; 25（4）: 15.
2）Terbinafine and blood dyscrasias. *Aust Adv Drug React Bull* 2004; 23（5）: 19.
3）Terbinafine － a question of taste. *Aust Adv Drug React Bull* 1996; 15（1）: 2-3.

◇関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.2 No.19（2004/10/14）

◎Terbinafine〔テルビナフィン，アリルアミン系皮膚真菌症治療剤〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R15

【 豪 TGA 】

• Glucosamine と warfarin との相互作用

Interaction between glucosamine and warfarin

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.1

通知日：2008/02/01

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0802.htm

TGA は，warfarin と glucosamine[*1] との相互作用を示唆する 12 件の報告を受けた。その大半は，プロトロンビン時間の INR（国際標準比）[*2] が安定していた warfarin 服用患者において glucosamine の摂取開始後に INR の変化がみられたと報告している。INR は，2 例でわずかに低下したが，他の 10 例では上昇（報告された 8 例の INR 最高値は 4.1～12）した。大半の症例では，glucosamine の摂取開始後 4～20 日に INR の変化が生じ，1 例では glucosamine の増量後 2 日目に INR が上昇した。INR 上昇例の大半は無症候性であったが，1 例で前房出血，別の 1 例で喀血および点状出血がみられた。

服用中の warfarin の活性が glucosamine により増強される作用については，WHO の国際医薬品モニタリングセンター（Collaborating Centre for Drug Monitoring）で 22 件の報告（オーストラリアの報告 9 件を含む），英国 MHRA で 7 件の報告（INR が安定していた warfarin 服用患者が glucosamine 摂取開始により INR が上昇した例）[1,2] を受けており，有害事象として注目されている。

この相互作用の機序は不明である。Warfarin 製剤の製品情報には，「glucosamine が warfarin の活性を増強させる可能性があるという幾つかのエビデンスがある」，および「特に，warfarin を服用中のすべての患者に対し，何らかの補完医薬品（complementary medicines）を摂取しているかを確認すること」と記載されている。

医療従事者は warfarin を服用中の患者に対し，補完医薬品およびハーブ薬を含む他の薬剤との相互作用の可能性について助言すること。ADRAC（Adverse Drug Reactions Advisory Committee，オーストラリア医薬品副作用諮問委員会）は，warfarin を服用中の患者が補完医薬品の摂取を開始したり摂取量を変更する場合，その後数日から遅くとも 2 週間以内に INR 値を評価することを推奨する。

文 献

1） Yue Q-Y; Strandell J; Myrberg O. Concomitant use of glucosamine potentiates the effect of warfarin（abstract）. *Drug Safety* 2006; 29: 911.

2 ） MHRA/CSM. Glucosamine adverse reactions and interactions. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2006; 31: 8.

参考情報

＊1:Glucosamine は豪州で complementary medicines に分類されている。

Glucosamine は関節痛およびその他の骨関節炎症状に対し，多くの人々により栄養補助剤として摂取されている。医薬品としては承認されておらず，骨関節炎症状の治療に対する glucosamine の有効性は依然として確立されていない。〔医薬品安全性情報 Vol.4 No.16 より〕

＊2: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，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。〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.18，Vol.6 No.4 より〕

◎Warfarin〔ワルファリン，クマリン系抗凝固剤〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.6（2008） No.09（05/02）R16

【 豪 TGA 】

• Enoxaparin［‘Clexane’］（低分子量 heparin）：回収の通知

Recall of blood-thinning medicine - ［‘Clexane’］（enoxaparin）

通知日：2008/04/22

http://www.tga.health.gov.au/alerts/medicines/clexane.htm

（抜粋）

- 抗凝固剤（血液凝固阻止剤）である［‘Clexane’］（enoxaparin）の 5 バッチに不純物が検出されたため，TGA は回収を行った。
- ［‘Clexane’］の処方を受けている患者は，担当の医師や薬剤師に相談し，処方された［‘Clexane’］が回収対象のバッチに当該していないかを確認すること。
- 医師は，患者が回収対象製品を薬局や病院に返却するよう徹底させること。
- 不純物が含まれない［‘Clexane’］のバッチの入手が困難な場合，［‘Fragmin’］（dalteparin sodium），未分画 heparin，経口抗凝固剤などの代替となる抗凝固剤を，臨床上の必要に応じて処方すること。

［‘Clexane’］およびその他の heparin 含有製品は救命医薬品（life-saving medicines）であり，心臓手術，関節手術，腎不全など多くの臨床状況において必須の医薬品である。

TGA は，米国および欧州において，数例の重度のアレルギー反応に関係する「過硫酸化コンドロイチン硫酸（over-sulphated chondroitin sulphate：OSCS）」として知られる不純物が特定されたことを受け，2008 年 3 月以降，オーストラリアのすべての heparin 含有製品の検査を要請した。

この検査の結果，低分子量 heparin 製品である［‘Clexane’］の 5 バッチ中に OSCS が検出された。これらのバッチは，さらなる評価を行うまで隔離保管（quarantine）しておく。

回収対象のバッチは以下の通りである。

Clexane 20 mg	Batch No. 02115
Clexane 40 mg	Batch No. 04526
Clexane 80 mg	Batch No. 08009
Clexane 100 mg	Batch No. 01007
Clexane 100 mg	Batch No. 01011

当該バッチの隔離保管は，［‘Clexane’］中の不純物の安全性について最終評価がなされるまでの間，公衆衛生保護上の第一段階としてとった措置である。

現在までにオーストラリアでは，米国でみられるような heparin 製品関連の有害事象報告はない。

しかし TGA は，患者が現時点で不当なリスクにさらされないよう当該バッチの隔離保管を決定した。

現在，手術その他の理由で heparin 製品が必要な患者には，不純物が含まれない静注用 heparin 製品や，代替となる低分子量 heparin［‘Fragmin’］，不純物が含まれない［‘Clexane’］バッチを供給すること。

オーストラリアで販売されている静注用 heparin と［‘Fragmin’］の検査を行い，これらの製品には［‘Clexane’］の一部バッチ中に認められた不純物は存在しないことが確認された。

TGA は，代替となる heparin 製品の確保に努めている。しかし，世界各国で生じている heparin 製品の供給問題に加え，今回のオーストラリアでの回収により，今後オーストラリアで heparin 製品の供給不足が生じる可能性がある。

TGA は現在，各国の臨床専門家，製品の供給業者および各国規制機関と協力し，安全な heparin 製品の使用を保証するための最良の方法を検討している。

Heparin 製品問題に対する各国規制機関の反応は様々であり，回収を始めた機関もある一方で，多くの臨床状況下で，これらの血液凝固阻止剤の使用継続によるベネフィットが不純物による潜在的なリスクを上回るとの見方にもとづき，不純物が含まれる製品の販売を依然として許可している機関もある。

◎Enoxaparin〔エノキサパリン，低分子量ヘパリン，静脈血栓症治療剤〕国内：発売済

海外：発売済

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室：芦澤　一英