医薬品安全性情報 Vol.6 No.19（2008/09/18）

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

I. 各国規制機関情報

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

- Rimonabant［‘Acomplia’］：投与初期の精神障害（特にうつ病）に対する積極的なモニタリングを推奨 2

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

- 超音波診断用マイクロバブル造影剤 perflutren lipid microsphere［‘Definity’］および perflutren protein-type A microspheres for injection［‘Optison’］：心肺有害反応について添付文書を改訂 3
- Abacavir［‘Ziagen’］および abacavir 含有製剤：HLA-B*5701 アレルと過敏反応について 6
- Mitoxantrone hydrochloride〔［‘Novantrone’］およびジェネリック医薬品〕：心機能モニタリングの重要性に関する再勧告 9
- Simvastatin〔［‘Zocor’］およびジェネリック医薬品〕，ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］，徐放性 niacin /simvastatin［‘Simcor’］：amiodarone 〔［‘Cordarone’］，［‘Pacerone’］〕との併用による横紋筋融解症のリスク 10
- Ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］，simvastatin［‘Zocor’］，ezetimibe［‘Zetia’］：FDA による SEAS 試験報告の検討に関する早期伝達 13

【カナダ Health Canada】

- 抗利尿薬 desmopressin［‘DDAVP Spray’］および［‘DDAVP Rhinyle Solution’］：一次性夜尿症を適応から削除 14
- Ceftriaxone［‘Rocephin’］など（静注用）：カルシウム含有溶液との併用で死亡例 17

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Nelfinavir［‘Viracept’］：ethyl mesilate 混入に関する最新状況の Q&A 19
- 経口 moxifloxacin 含有製剤： EMEA が使用の制限を勧告 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

Vol.6（2008） No.19（09/18）R01

【英 MHRA】

• Rimonabant［‘Acomplia’］:投与初期の精神障害（特にうつ病）に対する積極的なモニタリングを推奨

Patients should be actively monitored for signs and symptoms of psychiatric disorders, particularly depression following the start of treatment with［‘Acomplia’］

Safety information on medicines for healthcare professionals sent in July 2008

通知日:2008/07/14

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON023072&RevisionSelectionMethod=Latest

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON023075

（Web 掲載日:2008/08/01）

◆Sanofi-Aventis 社からの医療従事者向けドクターレター

Sanofi-Aventis 社は EMEA および MHRA と合意の上，rimonabant［‘Acomplia’］20mg フィルムコート錠に関し，製品概要（SPC）の処方情報および安全性情報の重要な改訂を行ったことを通知する。

［‘Acomplia’］は，肥満患者（BMI≧30 kg/m^2），または 2 型糖尿病や脂質異常症などのリスク因子を有する過体重患者（BMI>27 kg/m^2）の減量のための食事/運動療法の補助を適応とする。

2006 年の［‘Acomplia’］の市場導入に際し，うつ病のリスクに関する情報を製品情報に記載した。さらに，2007 年 7 月には，大うつ病患者や抗うつ治療を受けている患者に対する使用禁忌，およびうつ病性障害に関する警告を製品情報〔SPC と患者向けリーフレット（PL）〕に追加し，医療従事者に対してはドクターレターで通知を行った。

［‘Acomplia’］の安全性に関する継続的なモニタリングの一環として，自殺傾向や攻撃性を含むうつ病性障害などの精神系有害事象に関する自発報告の解析を行った結果，さらに下記の勧告を SPC に追加した。

◇新たな勧告

肥満以外には明らかなリスク因子がない患者において，rimonabant の服用により抑うつ反応が発現する可能性がある。市販後報告から，抑うつ反応の発現時期は，半数以上が治療開始後 1 カ月以内，約 80％が 3 カ月以内とみられる。Rimonabant による治療開始後，患者の精神障害，特にうつ病の徴候や症状を積極的にモニタリングすること。Rimonabant の服用中にうつ病と診断された場合は服用を中止し，患者に対して適切なモニタリングおよび治療を行うこと。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】【EU EMEA】Vol.5 No.16（2007/08/09），【英 MHRA】Vol.5 No.17（2007/08/23）

◎Rimonabant〔リモナバン，カンナビノイド 1 型受容体拮抗薬（肥満または過体重患者の減量薬）〕

国内：Phase III（肥満症および肥満をともなう糖尿病治療薬，2008/07/01 現在）

海外：発売済（欧州）

Vol.6（2008） No.19（09/18）R02

【 米 FDA 】

- **超音波診断用マイクロバブル造影剤 perflutren lipid microsphere［‘Definity’］および perflutren protein-type A microspheres for injection［‘Optison’］：心肺有害反応について添付文書を改訂**

Micro-bubble contrast agents （marketed as［‘Definity’］（perflutren lipid microsphere） injectable suspension and［‘Optison’］(perflutren protein-type A microspheres for injection)

FDA Alert, Dear Healthcare Professional Letter

通知日：2008/07/17 （医療従事者向けドクターレターは 2008/05/06）

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

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/DefinityUSDHPCMay2008-2_.pdf

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

◆医療従事者向け情報

FDA 警告

FDA は医療従事者に対し，以下の内容について注意喚起する。超音波診断用の perflutren 含有マイクロバブル造影剤*[1] の添付文書が 2008 年 5 月と 6 月*[2] に改訂され，「枠組み警告」，「警告」，「禁忌」の項が変更された。新たな「枠組み警告」と「警告」では，造影剤の投与中または投与後 30 分以内に，重篤な心肺有害反応が起こるリスクについて引き続き強調している。また，これらのリスクが高い肺高血圧症患者や心肺状態が不安定な患者については，造影剤の投与中および投与後少なくとも 30 分間は注意深くモニタリングするよう新たに推奨している。添付文書改訂の要求と同時に，FDA はマイクロバブル造影剤の製造業者に対し，重篤な心肺有害反応のリスクをさらに詳細に評価するため，臨床試験を行うよう要求した。

FDAは，一部の患者（心肺有害反応のリスクが特に高い患者を含む）では，［‘Definity’］や［‘Optison’］を使用することで得られる診断情報のベネフィットが，重篤な心肺有害反応のリスクを上回る場合があると判断した。そのため，2007年10月の添付文書改訂で「禁忌」に追加された疾患

のうち，以下のものが削除された。

増悪期にあるか臨床的に不安定なうっ血性心不全，急性心筋梗塞または急性冠動脈症候群，重篤な心室性不整脈またはQT間隔延長により不整脈のリスクが高い状態，呼吸不全，重度の肺気腫，肺塞栓症または他の肺高血圧症を起こす疾患

今回の添付文書改訂には，FDAが2007年10月（添付文書の「禁忌」と「警告」の項が変更された）以降に入手した情報のレビューの結論が反映されている。

◆Lantheus Medical Imaging社からの医療従事者向けドクターレター（Web 掲載日：2008/07/17）

Lantheus Medical Imaging社は医療従事者に対し，perflutren lipid microsphere［‘Definity’］注射用懸濁液の添付文書を改訂し，安全性情報に重要な変更を加えたことを通知する。本ドクターレターは，2007年10月10日付のドクターレターに代わるものであり，FDAに提出した最近の安全性情報にもとづく本製品のリスク/ベネフィット評価について述べている。

［‘Definity’］は超音波診断用造影剤であり，造影剤なしでは良好な心エコー像が得られない患者に対し，左室腔の染影度を増強し，左室腔と心内膜面の境界を明瞭にさせる目的で使用される。

今回の添付文書改訂において，「枠組み警告」，「警告」，「禁忌」の項が変更された。

◇枠組み警告

枠組み警告の2項目目が変更され，肺高血圧症患者や心肺状態が不安定な患者のモニタリングについて記載された。

警告：重篤な心肺有害反応

Perflutren含有マイクロスフェア造影剤*[1] の投与中または投与後に，重篤な心肺有害反応（死亡を含む）が発生している。

- すべての患者に対し，［‘Definity’］投与の妨げとなる疾患がないか評価すること（「禁忌」を参照）。
- 肺高血圧患者や心肺状態が不安定な患者については，［‘Definity’］の投与中および投与後少なくとも30分間は，バイタルサイン，心電図，経皮的酸素飽和度をモニタリングすること（「警告」を参照）。
- 蘇生のための機器と訓練を受けた要員を必ず配備しておくこと。

◇禁忌

禁忌については，以下の通り変更された。

以下の疾患が判明しているか疑われる患者には［‘Definity’］を投与しないこと。

- 心臓の右左シャント，両方向シャント，または一過性の右左シャント
- Perflutrenに対する過敏症 （「警告」を参照）

［‘Definity’］を動脈内投与しないこと。

上記以外の内容は禁忌から削除された。

◇警告

警告の項が変更され，肺高血圧症患者や心肺状態が不安定な患者のモニタリングについて記載された。

重篤な心肺有害反応

Perflutren含有マイクロスフェア造影剤の投与中または投与後に，重篤な心肺有害反応（死亡を含む）が発生している。肺高血圧症患者，または心肺状態が不安定な患者〔急性心筋梗塞，急性冠動脈症候群，増悪期にあるか不安定な状態にあるうっ血性心不全，重篤な心室性不整脈や呼吸不全の患者（人工呼吸を受けている患者を含む）〕では，心肺有害反応のリスクが高まる可能性がある。これらの患者については，［‘Definity’］の投与中および投与後少なくとも30分間は，バイタルサイン，心電図，経皮的酸素飽和度をモニタリングすること。上記の基礎疾患がない場合でも，［‘Definity’］の投与中および投与後は，患者を注意深く観察すること。

Perflutren含有マイクロスフェア造影剤の市販後使用において，造影剤の投与中または投与後すぐに，まれではあるが重篤な有害反応が観察された。これらの有害反応には，致死的な心停止や呼吸停止，意識喪失，痙攣，症候性不整脈（心房細動，上室性頻脈，心室性頻脈，心室細動），低血圧，呼吸窮迫，心虚血などが含まれていた（「副作用」を参照）。

［‘Definity’］の投与前に必ず心肺蘇生の要員と機器を配備し，すべての患者に対し急性反応がみられないかモニタリングすること。

◆［‘Optison’］について

米国で販売されているもう1つのperflutren含有マイクロスフェア造影剤である［‘Optison’］（perflutren protein-type A microspheres for injection）についても，2008年6月6日付で製造業者のGE Healthcare社から，添付文書改訂に関する医療従事者向けドクターレター[A]が公表された。添付文書の改訂箇所および内容は［‘Definity’］とほぼ同一である。

参考情報

＊1：中心がperflutrenガスで，周囲を脂質や蛋白質で包まれた粒子径が“μm”のオーダーの微小球（マイクロスフェア：microsphere）。［‘Definity’］は脂質，［‘Optison’］は蛋白質で包まれている。

＊2：2008年5月は［‘Definity’］，6月は［‘Optison’］の添付文書が改訂されたことを指す。

[A] http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/OptisonDHCP.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.22（2007/11/01），【カナダ Health Canada】Vol.5 No.22（2007/11/01），Vol.6 No.13（2008/06/26）

◎Perflutren〔超音波診断用マイクロバブル造影剤〕海外：発売済

Vol.6（2008） No.19（09/18）R03

【 米 FDA 】

• Abacavir［‘Ziagen’］および abacavir 含有製剤：HLA-B*5701 アレルと過敏反応について

Abacavir〔marketed as［‘Ziagen’］〕and abacavir-containing medications

FDA Alert

通知日：2008/07/24

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

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

◆医療従事者向け情報

FDA 警告

Abacavir による治療を原因とする重篤で致死例もある過敏反応が，HLA（ヒト白血球抗原）アレル（対立遺伝子）の HLA-B*5701 を保有する患者で著しく多くみられている。Abacavir に対する過敏反応は多臓器症候群を呈し，発熱，発疹，消化器症状，呼吸器症状，全身症状などの臨床徴候・症状が複数発現することを特徴とする。

FDAは2つの試験データをレビューした。この2つの試験結果は，abacavirによる治療を開始する前にHLA-B*5701のスクリーニング実施を推奨し，HLA-B*5701陽性が判明した患者には代替療法を選択することを支持している。HLA-B*5701の遺伝子検査はすでに利用可能であり，abacavirやabacavir含有製剤による治療を開始または再開する前に，すべての患者にHLA-B*5701スクリーニングを実施すべきである。また，HLA-B*5701陽性が判明した患者にはabacavirによる治療を行わないことにより，abacavirが原因と臨床的に疑われる過敏反応の発現リスクが著しく低下すると考えられる。HLA-B*5701陽性患者に対し，abacavirを含むレジメンによる治療は推奨されず，ベネフィットがリスクを上回ると考えられる例外的な状況でのみabacavirによる治療を検討すべきである。

Abacavirが原因と臨床的に疑われる過敏反応が発現した場合，すべての患者（HLAB*-5701陰性患者も含む）においてabacavirによる治療を直ちに中止し，その後も再開してはならない。以上の新規安全性情報は，添付文書改訂に反映される予定である*[1]。

◇医療従事者がabacavir処方時に考慮すべき推奨事項と情報

- Abacavir［‘Ziagen’］やabacavir含有製剤を処方する医療従事者は，HLA検査やabacavirに対する過敏反応に関する新たな処方情報（添付文書と改訂された枠組み警告の記載事項）について，よく理解すること。
- Abacavirによる治療を開始する前に，すべての患者に対しHLA-B*5701をスクリーニングするよう推奨する。事前のスクリーニング実施により，過敏反応のリスクが低下することが判明している。
- 過去にabacavirを服用し忍容性が良好であった患者でも，abacavirを含む薬物療法の再開による過敏反応発現が認められている。過去にabacavirに対する忍容性が良好であった患者でも，HLA-B*5701の有無が不明な場合は，abacavirによる治療再開前にスクリーニングを行うよう推奨する。
- HLA-B*5701陽性患者に対し，abacavirを含むレジメンによる治療の実施は推奨しない。ベネフィットがリスクを上回ると考えられる例外的な状況でのみ，abacavirによる治療を検討すべきである。
- HLA-B*5701陰性患者でもabacavirに対する過敏反応が発現することがあるが，その頻度はHLA-B*5701陽性患者に比べて著しく低い。
- HLA-B*5701の有無にかかわらず，患者が重篤な状態となり，過敏反応の可能性が否定できない場合は，abacavirによる治療を中止し，その後も再開しないこと。
- Abacavirに対する過敏反応が発現した場合，abacavirやabacavir含有製剤による治療を絶対に再開しないこと。治療再開により，患者が数時間以内に重度の症状（生命を脅かす低血圧や死亡など）を起こすことがある。

◇背景情報

Abacavirに対する過敏反応は多臓器症候群を呈し，発熱，発疹，消化器症状，呼吸器症状，全身症状などの臨床徴候・症状が複数発現することを特徴とする。過敏反応は，abacavirによる治療開始後早期または6週間以内に発現することが多い（中央値は治療開始後11日）。しかし，多様な症状が発現することや，患者が複数の薬剤を併用していることが多いため，abacavirに対する過敏反応を早期に確定診断することが困難な場合がある。FDAは，2つの試験データをレビューした。この2つの試験では，abacavirによる治療を原因とする重篤で致死例もある過敏反応のリスクが，HLA-B*5701を保有する患者で著しく高いことが実証されている。Abacavirによる治療を開始する前にHLA-B*5701のスクリーニングを実施し，HLA-B*5701を保有する患者にはabacavirによる治療を行わないことにより，過敏反応の発現リスクを著しく低下させることができる。

FDAがレビューした1つ目の試験（PREDICT-1試験）は前向きの無作為化二重盲検試験であり，abacavirによる治療歴がない患者を対象とし，abacavirによる治療開始前にHLA-B*5701スクリーニングを行った場合と行わなかった場合の過敏反応の発現率を比較して，事前スクリーニングの臨床的有用性について評価している。Abacavirが原因と臨床的に疑われる過敏反応の発現率は，事前スクリーニングを行わなかった群では7.8%（66/847人）であったのに対し，事前スクリーニングを

行ってHLA-B*5701陰性患者のみにabacavirによる治療を行った群では3.4%（27/803人）であった。（*P*<0.0001）。PREDICT-1試験のデータから，abacavirによる治療中における過敏反応の発現率は，HLA-B*5701陽性患者で61%，陰性患者で4.5%と推定された。HIV-1感染者に対しHLA-B*5701スクリーニングを行ったことにより，現在の標準療法（スクリーニングなし）を行った場合に比べ，abacavirが原因と臨床的に疑われる過敏反応の発現率が約60%低下した。

2つ目の試験（SHAPE試験）は後向きの症例対照試験であり，米国の黒人および白人患者を対象とし，abacavirによる過敏反応発現に対するHLA-B*5701の感度と特異度を評価するよう設計された。Abacavirが原因と臨床的に疑われる過敏反応が発現した患者に対し，HLA-B*5701スクリーニングを後向きに実施した。SHAPE試験のデータは，米国の黒人および白人患者の双方において，abacavirが原因と臨床的に疑われる過敏反応とHLA-B*5701保有との間に強い関連性があることを支持している。同時に，民族的に多様な米国在住者に対し，abacavirの安全性を高めるため，HLA-B*5701の事前スクリーニングを実施することも支持している。

文　献

1）Mallal, S. et al.（2008） HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med*, 358（6）:568-579.

2）Hughes, C.A. et al.（2008） Abacavir Hypersensitivity Reaction: an Update. *The Annals of Pharmacotherapy*, 44:387-396.

3）Saag, M., et al.（2008） High Sensitivity of Human Leukocyte Antigen-B*5701 as a Marker for Immunologically Confirmed Abacavir Hypersensitivity in White and Black Patients. *Clinical Infectious Diseases （CID）*, 46:1111-1118.

参考情報

＊1：Abacavir［‘Ziagen’］の改訂された添付文書は下記のサイトを参照。
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020977s017,020978s020lbl.pdf

◎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

Vol.6（2008） No.19（09/18）R04

【 米 FDA 】

- **Mitoxantrone hydrochloride〔[‘Novantrone’]およびジェネリック医薬品〕：心機能モニタリングの重要性に関する再勧告**

Information for healthcare professionals : mitoxantrone hydrochloride（ marketed as [‘Novantrone’] and generics）

FDA Alert

通知日：2008/07/29

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

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

◆医療従事者向け情報

FDA 警告

FDA は医療従事者に対し，mitoxantrone による治療を受けている多発性硬化症（MS）患者の心臓モニタリングを再度推奨するとともに，これらの患者における心機能モニタリングの重要性に関して注意喚起を行う。

2005 年 3 月に mitoxantrone の添付文書が改訂され，MS 患者に mitoxantrone による治療を行う際は，治療開始前および各投与前に左室駆出率（LVEF）を評価することを推奨する旨が追加された。この改訂は，mitoxantrone の累積投与量[*1] が 100mg/m^2 より少ない MS 患者において，LVEF の低下や明らかなうっ血性心不全がみられたとの市販後報告および医学文献中の症例報告にもとづいて行われた。

FDA はその後，臨床現場で上記推奨の遵守率が低いことを示した市販後安全性研究からの情報を受け取った。FDA は mitoxantrone の製造業者と共に，MS 患者に対する心臓モニタリングの推奨を遵守するよう，医療従事者に対して指導している。

FDA および mitoxantrone の製造業者は，2005 年に FDA が示した上記の推奨を遵守することに加え，遅発性心毒性を検出するため，mitoxantrone による治療を終了した全 MS 患者に対する定量的な LVEF の評価を年 1 回行うよう勧告する。

参考情報

＊1：[‘Novantrone’]添付文書の「枠組み警告」では，MS 患者に対して累積投与量は 140mg/m^2 を超えるべきではないとしている。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.3 No.11（2005/06/09）

◎Mitoxantrone〔ミトキサントロン，アントラキノン系抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済*　海外：発売済

＊：国内で多発性硬化症患者への適応はない。

Vol.6（2008） No.19（09/18）R05

【 米 FDA 】

- **Simvastatin〔[‘Zocor’]およびジェネリック医薬品〕，ezetimibe/simvastatin[‘Vytorin’]，徐放性 niacin /simvastatin[‘Simcor’]：amiodarone〔[‘Cordarone’]，[‘Pacerone’]〕との併用による横紋筋融解症のリスク**

Simvastatin (marketed as [‘Zocor’] and generics), ezetimibe/simvastatin (marketed as [‘Vytorin’]), niacin extended-release /Simvastatin (marketed as [‘Simcor’]), used with amiodarone ([‘Cordarone’], [‘ Pacerone’])

FDA Alert

通知日：2008/08/08

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

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

◆医療従事者向け情報

FDA 警告

FDA は，simvastatin と amiodarone を併用した場合に，横紋筋融解症と呼ばれるまれな筋損傷を発現するリスクがあり，腎不全や死亡に至る可能性があることを通知する。このリスクは用量依存的であり，20mg/日を超える simvastatin を amiodarone と併用した場合に上昇する。2002 年の simvastatin の添付文書の改訂で，amiodarone と 20 mg/日を超える simvastatin を併用した場合に，横紋筋融解症のリスクが上昇することが記載された。しかし FDA は，amiodarone と simvastatin（特に 20mg/日を超える場合）の併用患者における横紋筋融解症の報告を引き続き受けている。処方者は，simvastatin と amiodarone を同時処方した場合に，横紋筋融解症のリスクが上昇することに注意し，amiodarone の使用患者に対しては 20 mg/日を超える simvastatin を処方しないこと。

◇Amiodarone 使用患者に simvastatin を処方する際の医療従事者への勧告および情報

- Simvastatin または simvastatin 含有製剤〔[‘Simcor’]，[‘Zocor’]，[‘Vytorin’]〕を処方する医療従事者は，amiodarone 使用患者は 20mg/日を超えて simvastatin を服用すべきではないことに注意すること。20mg/日を超えて服用した場合，横紋筋融解症と呼ばれるまれな筋損傷のリスクが上昇する。
- 他のスタチン系薬剤と同様に，simvastatin による横紋筋融解症のリスクは用量依存的である。

Simvastatin の使用を開始する患者や増量する患者全員に対し，横紋筋融解症のリスクについて説明し，原因不明の筋痛や筋圧痛，筋力低下が認められた場合はただちに報告するよう指示すること。

・ より高用量の simvastatin を amiodarone と併用した場合に，横紋筋融解症のリスクが上昇する。正確な機序は不明であるが，amiodarone によるチトクローム P450 3A4（CYP3A4）の阻害が関連している。CYP3A4 は simvastatin の代謝酵素である。処方者は，amiodarone を使用中か使用開始する患者で，脂質目標値の達成には 20mg/日を超えて simvastatin を処方する必要がある患者に対しては，他のスタチン系薬剤の処方を検討すること。

・ 横紋筋融解症はすべてのスタチン系薬剤で報告されている。横紋筋融解症のリスク因子としては，高齢（65 歳以上）であること，コントロールできない甲状腺機能低下症，腎機能障害があることなどが挙げられる。

◆医療従事者が患者に伝える情報

・ Amiodarone は心調律異常をコントロールする薬剤であり，simvastatin はコレステロールを低下させる薬剤である。

・ Simvastatin には amiodarone との相互作用があり，この相互作用により横紋筋融解症と呼ばれるまれな筋損傷が発現する可能性があり，腎不全に至る場合や死亡するおそれもある。

・ Amiodarone と，simvastatin を含有するコレステロール低下薬を併用している場合は，横紋筋融解症のリスクが上昇するため 20mg/日を超えて simvastatin を服用すべきではない。

・ Simvastatin による治療を開始する患者や増量する患者は，筋痙攣や筋痛，筋圧痛，筋硬直，筋痙縮など原因不明の筋損傷の症状が現れた場合には，ただちに担当医に連絡すること。

・ 医師に現在使用している全種類の薬剤を知らせること。

◆背景情報

Simvastatin は，HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン系薬剤）として知られるクラスの薬剤である。Simvastatin は，コレステロール低下および一部の心臓リスクの低下のベネフィットが証明されている。Amiodarone は抗不整脈薬であり，生命に危険のある再発性心室性不整脈のコントロールを唯一の適応として承認されている。

他のスタチン系薬剤と比較して，simvastatin は amiodarone との併用で横紋筋融解症のリスクが明らかに高い。すべてのスタチン系薬剤は，amiodarone 併用の有無にかかわらず横紋筋融解症のリスクを有する可能性がある。

FDA は，amiodarone と simvastatin の併用患者において，amiodarone の用量の違いにより横紋筋融解症発現のリスクが異なるかについては，データを有していない。

FDA と amiodarone の製造業者は，［‘Cordarone’］（amiodarone）の添付文書に，amiodarone と 20mg/日を超える simvastatin を併用した場合の横紋筋融解症のリスク上昇に関する警告を追加するため，改訂を行っている。

文 献

1） Schmidt, G. et al. (2007) Severe Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure Secondary to Concomitant Use of Simvastatin, Amiodarone and Atazanavir. *JABFN*, 20(4):411-416.

2） Williams, D and Feely, J. (2002) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(5):343-370.

3） Beaird, S. (2000) HMG-CoA Reductase Inhibitors: Assessing Differences in Drug Interactions and Safety Profiles. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 40:637-644.

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.3 No.15（2005/08/11），【NZ MEDSAFE】Vol.4 No.24（2006/11/30）

◎Simvastatin〔シンバスタチン, HMG-CoA 還元酵素阻害薬, 高コレステロール血症治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済

◎Ezetimibe〔エゼチミブ, コレステロール吸収阻害薬, 高コレステロール血症治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済
※Ezetimibe/Simvastatin の合剤は海外で発売されているが, 国内では発売されていない。

◎Amiodarone〔アミオダロン, クラス III（活動電位持続時間延長）抗不整脈薬, 多チャネル（Ca^{2+}, K^{+}, Na^{+}）阻害薬〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.6（2008） No.19（09/18）R06

【 米 FDA 】

- **Ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］, simvastatin［‘Zocor’］, ezetimibe［‘Zetia’］:FDA による SEAS 試験報告の検討に関する早期伝達**[A]

Early communication about an ongoing safety review of ezetimibe/simvastatin（marketed as［‘Vytorin’］）, simvastatin（marketed as［‘Zocor’］） and ezetimibe（marketed as［‘Zetia’］)―FDA investigates a report from the SEAS trial

Early Communication

通知日:2008/08/21

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

FDA は,［‘Vytorin’］(simvastatin と ezetimibe の合剤)の使用と癌の発現率上昇との関連性の可能性について, SEAS(Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)試験の報告を精査している。Simvastatin［‘Zocor’］は, 1991 年に承認されたスタチン系薬剤であり, 肝臓におけるコレステロール生合成を減少させ, LDL コレステロールを低下させることにより, 心臓発作や脳卒中などの心血管系イベントのリスク低下を目的として使用される。Ezetimibe［‘Zetia’］は, 2002 年に承認された薬剤であり, 腸管におけるコレステロール吸収を阻害し, LDL コレステロールを低下させるために使用される。［‘Vytorin’］は, 2004 年に承認された合剤であり, LDL コレステロールを低下させるために使用される。

FDA は最近, SEAS 試験の予備結果を入手した。この臨床試験は, 大動脈弁狭窄症(心臓弁の硬化)の患者において,［‘Vytorin’］の投与で LDL コレステロールを低下させることにより, 大動脈弁置換やうっ血性心不全, 虚血性心血管性イベントなどの主要な心血管系イベントのリスクが低下するかについて検討したものである。［‘Vytorin’］の投与による心血管系リスク全体の低下は認められなかった。一方, 5 年の試験期間中に,［‘Vytorin’］による治療群ではプラセボ群と比較して, 癌(全種類の合計, 皮膚癌を含む)と診断された割合が高く, 癌による死亡率も高いという知見がさらに得られた。

［‘Vytorin’］に関する進行中の 2 つの大規模な心血管系の試験である SHARP 試験(Study of Heart and Renal Protection)および IMPROVE-IT 試験(Improved Reduction in High-Risk Subjects Presenting with Acute Coronary Syndrome)からの中間データでは, simvastatin と ezetimibe の併用で癌のリスク上昇はみられていなかった。SHARP 試験は 2010 年, IMPROVE-IT 試験は 2012 年前後に終了予定である。この 2 試験からの安全性データは, 独立したデータ・安全性モニタリング委員会により定期的に評価されている。FDA は現在のところ, SEAS 試験における上記の結果およ

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。

び進行中の 2 試験からの中間データは，［‘Vytorin’］やその他のコレステロール低下薬の使用中止を促すものではないと結論している。

FDA は，治療によるコレステロール低下と癌のリスク上昇との関連を示唆する報告があることを認識している。*Journal of the American College of Cardiology* に公表された，16 試験（23 のスタチン系薬剤群を含む）を対象に 2007 年に行われた統合解析では，スタチン系薬剤使用患者における LDL コレステロール到達値と癌発現率に関連性があることが報告されている。

参考情報

※ SEAS 試験および，SHARP 試験と IMPROVE-IT 試験からの中間データを用いた癌のリスクの解析については *N Engl J Med.*の電子版に 9 月 2 日付けで公表されている。

◎Ezetimibe〔エゼチミブ，コレステロール吸収阻害薬，高コレステロール血症治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済

◎Simvastatin〔シンバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高コレステロール血症治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済

※Ezetimibe/Simvastatin の合剤は，国内では発売されていない。

Vol.6（2008） No.19（09/18）R07

【 カナダ Health Canada 】

- **抗利尿薬 desmopressin［‘DDAVP Spray’］および［‘DDAVP Rhinyle Solution’］：一次性夜尿症を適応から削除**

New safety information regarding the antidiuretic drug desmopressin［‘DDAVP Spray’］and［‘DDAVP Rhinyle Solution’］

For Health Professionals

通知日：2008/07/15

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/desmopressin_hpc-cps_eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/desmopressin_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日 2008/07/18）

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

Ferring Pharmaceuticals 社は Health Canada と共同で，抗利尿薬 desmopressin のすべての点鼻薬について，一次性夜尿症（PNE）*[1] の適応を削除したことを通知する。削除の理由は，desmopressin 点鼻薬により低ナトリウム血症のリスクが高まるためであり，該当する製品には［‘DDAVP Spray’］および［‘DDAVP Rhinyle Solution’］*[2] が含まれる。

- すべての desmopressin 点鼻薬は，今後 PNE の治療には禁忌とする。
- PNE の治療のため desmopressin 点鼻薬を使用中のすべての患者について再評価を行い，治療継続の必要性を検討するとともに，その他の治療選択肢について患者と話し合うこと。治療継続が必要と判断した場合，その患者は最低用量の desmopressin 経口薬に切り替えること。また用量の増加は，症状管理に必要な場合に限り行うこと。
- 新たな PNE 患者に desmopressin による治療を行う場合，処方は経口薬のみとすること。
- 特に患者が非常に若年または高齢である場合，あるいは日によって気温上昇や激しい運動などで多量の水分摂取が予測される場合は，水分摂取と desmopressin 用量を慎重に調節し，水分貯留や低ナトリウム血症が起こる危険性を減らすこと。
- 低ナトリウム血症に先立ち，頭痛，悪心，嘔吐などの前駆症状が現れる場合がある。Desmopressin を使用中の PNE 患者やその介護者に対し，これらの前駆症状が現れた場合は desmopressin の使用を中止し，直ちに医師の診察を受けるよう助言すること。

低ナトリウム血症は，desmopressin の強力な抗利尿作用による水分貯留を原因とする有害反応であり，発症はまれであるものの，重篤で患者が死亡することもある。低ナトリウム血症であることに気づかない場合，患者が痙攣を起こしたり死亡することがある。

世界的な市販後データでは，desmopressin の点鼻薬使用患者における低ナトリウム血症の発症率が，経口薬使用患者よりも高いことが示されている。Desmopressin による低ナトリウム血症の発症は，使用 1,000 万回あたり点鼻薬で約 5 例，経口薬で約 1 例の割合で報告されている。

◇処方に関するアドバイス

Desmopressin による治療が必要な場合，使用前 1 時間および使用後 8 時間における水分摂取量の制限の重要性について，患者や介護者と話し合うこと。

PNE の治療のため 5 歳以上の小児に desmopressin を使用する場合は，経口薬の［‘DDAVP Melt’］および［‘DDAVP Tablets’］の製品モノグラフ*[2] の「用法・用量」を参照のこと。Desmopressin の用量増量ガイドライン，および製品モノグラフと患者向け情報リーフレット（添付文書）のアドバイスに忠実に従うことで，これら経口薬による低ナトリウム血症のリスクをさらに低減することができる。

［‘DDAVP Spray’］および［‘DDAVP Rhinyle Solution’］は，中枢性尿崩症*[3] 患者の治療用としては，今後も使用可能である。

なお Ferring Pharmaceuticals 社は，本件に関連する一般向け通知（Public Communication）[A] も同時に公表した。

◆Apotex 社の［‘Apo-Desmopressin Spray’］について（Web 掲載日 2008/08/06）

カナダで販売されているもう 1 つの desmopressin 点鼻薬である［‘Apo-Desmopressin Spray’］に

[A] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2008/desmopressin_pc-cp-eng.php

ついても，製造業者の Apotex 社から 2008 年 7 月 31 日付で，上記の件に関連する医療従事者向けドクターレター（For Health Professionals）[B]，一般向け通知（Public Communication）[C]，病院向け通知（Notice to Hospitals）[D] が公表された。［‘Apo-Desmopressin Spray’］の製品モノグラフは，今後改訂される予定である。

参考情報

＊1：一次性夜尿症（Primary Nocturnal Enuresis：PNE）。

夜尿症は夜間睡眠中に無意識の排尿がある場合をいうが，乳児期から引き続いて夜尿がみられる場合を一次性夜尿症という。幼児期から学童期にかけて少なくとも1年以上にわたって夜尿症が消失したにもかかわらず，何らかの原因で夜尿が再びみられる場合を二次性夜尿症という。

＊2：各製剤の製品モノグラフは，Health Canada の“Drug Product Search”から検索できる。
http://205.193.93.51/dpdonline/startup.do?applanguage=en_CA

＊3：中枢性尿崩症（Central Diabetes Insipidus：CDI）

多量の低張尿の排泄，口渇，多飲を主症状とする疾患を尿崩症という。尿崩症にはいくつかの型があるが，視床下部で産生され脳下垂体後葉から分泌されるバソプレシン（抗利尿ホルモン）の不足により起こるものを中枢性尿崩症と呼ぶ。治療には，バソプレシンの合成アナログであるdesmopressin（DDAVP）が使用される。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.5 No.09（2007/05/02），【米 FDA】Vol.5 No.25（2007/12/13）

◎Desmopressin〔デスモプレシン，中枢性尿崩症治療剤〕国内：発売済　海外：発売済
国内では，点鼻薬，注射剤が販売されている。

B http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/apo-desmopressin_hpc-cps-eng.php
C http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2008/apo-desmopressin_pc-cp-eng.php
D http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/apo-desmopressin_nth_aah-eng.php

Vol.6（2008） No.19（09/18）R08

【 *カナダ* Health Canada 】

• Ceftriaxone［‘Rocephin’］など（静注用）：カルシウム含有溶液との併用で死亡例

Association of ceftriaxone with fatal outcome when administered intravenously with calcium-containing solutions

For Health Professionals

通知日：2008/07/31

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/ceftriaxone_nth-aah-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/ceftriaxone_nth-aah-eng.php

（Web 掲載日：2008/08/01）

Ceftriaxone とカルシウム含有溶液を同時静注した場合に，析出のリスクがある。

Ceftriaxone とカルシウム含有溶液の相互作用により，新生児と乳児の肺および腎臓に析出物が生じ，致死的な反応を引き起こした症例が報告されている [1~4]。Ceftriaxone とカルシウム含有溶液の注入の経路と時間が異なっていた症例もある。

現在までに，新生児以外の患者では，ceftriaxoneとカルシウム含有溶液の投与で血管内に析出物形成が認められたとの報告はないが，理論上は，新生児以外の患者でもこの 2 剤の相互作用が生じる可能性がある。

- 生後 10 週間以内の患者に対しては，5 日以上の間隔を置かずに ceftriaxone，カルシウム含有溶液の 2 剤の静注を行わないこと。
- その他の患者に対しては，48 時間以上の間隔を置かずに ceftriaxone，カルシウム含有溶液の 2 剤の静注を行わないこと。
- 年齢を問わずいかなる患者に対しても，ceftriaxone とカルシウム含有溶液（栄養輸液など）の混合または同時投与は，たとえ注入経路が異なる場合であっても行わないこと。

Cefriaxone は長時間作用型，広域スペクトルの注射用セファロスポリン系抗生物質である。

Ceftriaxone は，感受性細菌に起因する下気道感染，腎および尿路の感染，細菌性敗血症，皮膚および創傷の感染，骨および関節の感染，淋病，腹腔内感染，髄膜炎の治療に適応がある。また，特定の外科手術を受ける患者の術後感染予防にも適応がある。

1987 年の ceftriaxone の市場導入以来，同薬とカルシウム含有製品との相互作用に関して少数例の市販後報告がなされており [3~4]，死亡例もある。症例の大半はこの 2 剤の同時投与により発生しているが，異なる時間，経路で注入した際に相互作用が生じた症例も報告されている。このため，ceftriaxone が投与後，血中に一定時間留まることを考慮し，上述のように間隔を置いて 2 剤を投与することを推奨している。

理論的な考察および ceftriaxone の半減期の 5 倍の時間（同薬の残存量が無視できる量まで減少する時間）という安全域にもとづくと，生後 10 週間以内の新生児および乳児に対し，ceftriaxone および静注用カルシウム含有溶液の 2 剤を 5 日以上の間隔を置かずに投与すべきではない。その他の患者に対しては，ceftriaxone およびカルシウム含有溶液の 2 剤を 48 時間以上の間隔を置かずに投与すべきではない。新生児および乳児では長い投与間隔が推奨されているが，これらの患者では ceftriaxone の半減期が長いためである。

文 献

1） Rapp RP, Kuhn R. Clinical pharmaceutics and calcium ceftriaxone. *Ann pharmacother* 2007;41:2072. Epub 6 nov 2007. DOI 10.1345/aph.1K410.

2） Gin AS, Wheateon H, Dalton B. Comments: Clinical pharmaceutics and calcium-ceftriaxone. *Ann pharmacother* 2008;42:450-51. Epub 29 January 2008. DOI 10.1345/aph.1K410a.

3） Minutes of “Commission Nationale de pharmacovigilance” meeting, January 31, 2006. http://afssaps.sante.fr/htm/1/pharmaco/cr060101.pdf. Accessed 2008-06-23.

4） Information for healthcare professionals. September 2007. www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ceftriaxone.htm. Accessed 2008-06-23.

◆関連する医薬品安全性情報

【 米FDA 】Vol.5 No.15（2007/07/26），Vol.5 No.19（2007/09/20）

◎Ceftriaxone〔セフトリアキソン，セフェム系抗生物質〕国内：発売済　海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.6（2008） No.19（09/18）R09

【 EU EMEA 】

• Nelfinavir［‘Viracept’］:ethyl mesilate 混入に関する最新状況の Q&A

Questions and answers on the follow-up to the contamination of nelfinavir［‘Viracept’］with ethyl mesilate

Questions and answers

通知日:2008/07/24

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viracept/Q&A_Viracept_37580708en.pdf

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viracept/38225608en.pdf

2007年，HIV感染患者の治療薬nelfinavir［‘Viracept’］の数バッチに，ethyl mesilateと呼ばれる有害物質が混入していることが判明した。EMEAとCHMP（Committee for Medicinal Products for Human Use:医薬品委員会）は，ethyl mesilate混入を招いた製造上の問題が対処されるよう確認した。またCHMPは，［‘Viracept’］の製造業者のRoche社に対し，ethyl mesilateの毒性，特に発癌の可能性について，さらに詳細に調査するよう要求した。

今回その調査が完了し，CHMPは，ethyl mesilateが混入した［‘Viracept’］を服用した患者において，発癌リスクが上昇しないと結論した。したがってCHMPは，以前計画されたように，これらの患者を登録して追跡調査する必要はないと結論した。

◇［‘Viracept’］について

抗ウイルス薬の［‘Viracept’］は，有効成分としてnelfinavir（nelfinavir mesilate）を含有し，錠剤および経口懸濁液調製用粉末剤として販売されている。［‘Viracept’］は，AIDS（後天性免疫不全症候群）を引き起こすウイルスであるHIV-1（ヒト免疫不全ウイルス1型）に感染した成人，青年，4歳以上の小児の治療用として，他の抗ウイルス薬と組み合わせて使用される。

◇［‘Viracept’］に関して起こったこと[A]

2006年末の数カ月と2007年初頭に，nelfinavir mesilateの製造中，数バッチに高濃度のethyl mesilateが混入した。Ethyl mesilateは，DNA損傷性の遺伝毒性物質として知られている。Ethyl mesilateが混入したバッチは［‘Viracept’］錠の製造に使用され，世界中の29カ国（EUではフランス，ドイツ，イタリア，ポルトガル，スペイン，英国の6カ国）に出荷された。その結果，20,000～25,000人の患者がethyl mesilateに曝露されたと推定される。最悪の場合，これらの患者は最長3カ月間，高濃度のethyl mesilateが混入した［‘Viracept’］を服用していた可能性がある。

Roche社は2007年6月，ethyl mesilate混入についてEC（欧州委員会）に連絡するとともに，市場

[A] EMEA は本件に関する Q&A を複数公表しており，下記のサイトで見ることができる。
2007 年 6 月 6 日： http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viracept/25171807en.pdf
2007 年 7 月 26 日:http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viracept/33744007en.pdf
2007 年 9 月 20 日:http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viracept/41344907en.pdf

から［‘Viracept’］の回収を開始した。ECは，患者がethyl mesilateに曝露されたことに懸念を示し，［‘Viracept’］の製造販売承認を一時停止することを決定した。Roche社は，その後数カ月かけてethyl mesilate混入を招いた製造上の問題を解決した。［‘Viracept’］の製造販売承認一時停止が解除され，Roche社は現在，同薬の製造再開許可を受けている。［‘Viracept’］の供給は，ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，ポルトガル，スペイン，英国で再開されている。

CHMPは，ethyl mesilate混入の判明時に，ethyl mesilateの毒性についてほとんど分かっていないと述べていた。特に，ethyl mesilateには有害作用を起こさない量があるかを判断することは不可能であった。したがってCHMPは，ethyl mesilateに曝露された患者の追跡調査を行うよう勧告した。追跡調査は，高濃度のethyl mesilateが混入したバッチに曝露された患者，［‘Viracept’］を服用した小児，妊娠中に［‘Viracept’］を服用した母親から生まれた小児を登録して行われる予定であった。

◇現在得られている情報

Roche社は今回，EMEAの要求に従い，ethyl mesilateの影響に関する詳細な調査を完了した。動物による試験の結果，ethyl mesilateがDNA損傷を起こす閾値（マウスでは25 mg/kg/日）があることが示された。Roche社の専門家は，動物による試験の結果をヒトに外挿するための特別な数理モデルを用い，ethyl mesilateに曝露された患者に対する閾値を算出した（2 mg/kg/日）。この数値は，CHMPの安全性作業部会（Safety Working Party）の専門家の支持を得ている。

最高濃度のethyl mesilateが混入した［‘Viracept’］錠を服用した患者におけるethyl mesilate 曝露量は，約0.05 mg/kg/日であった。CHMPは，これらの数値が閾値未満であるため，ethyl mesilateが混入した［‘Viracept’］に曝露された患者において発癌リスクは上昇せず，これらの患者に対して以前計画されたような追跡調査を行う必要はないと結論した。したがってCHMPは，患者の登録制度を設ける必要もないと結論した。

◇本件に関する患者向けの情報

- Ethyl mesilateが混入した［‘Viracept’］が流通している期間に同薬を服用した患者では，ethyl mesilateが混入した［‘Viracept’］に曝露されていないHIV患者に比べ，発癌リスクが上昇する心配はない。
- ［‘Viracept’］を服用した小児も，妊娠中に同薬を服用した母親から生まれた小児も，発癌リスクの上昇はないと考えられる。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.5 No.15（2007/07/26），【英 MHRA】Vol.5 No.17（2007/08/23），
【米 FDA】Vol.5 No.19（2007/09/20），【カナダ Health Canada】Vol.5 No.19（2007/09/20），
【EU EMEA】Vol.5 No.20（2007/10/04）

◎Nelfinavir〔ネルフィナビル，プロテアーゼ阻害薬，HIV 治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.19（09/18）R10

【 EU EMEA 】

• 経口 moxifloxacin 含有製剤：EMEA が使用の制限を勧告

European Medicines Agency recommends restricting the use of oral moxifloxacin-containing medicines

Press Release

通知日：2008/07/24

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/38292708en.pdf

EMEA は，経口 moxifloxacin 含有製剤の安全性に関するレビューを完了し，これらの製剤は，他の抗菌薬が使用できないか奏効しなかった場合の急性細菌性副鼻腔炎，慢性気管支炎の急性増悪，市中感染性肺炎の治療に限り処方すべきであると結論した。また，経口 moxifloxacin 含有製剤の添付文書の「警告」を強化するよう勧告した。

Moxifloxacin はフルオロキノロン系抗菌薬である。経口 moxifloxacin 含有製剤は，慢性気管支炎の急性増悪，市中感染性肺炎，急性細菌性副鼻腔炎の治療用として，[‘Avelox’]などの製品名で欧州連合（EU）の加盟国レベルで製造販売承認を受けており，一部の加盟国では軽度～中等度の骨盤内炎症性疾患の治療用としても承認されている。

EMEA の医薬品委員会（CHMP）は，経口 moxifloxacin 含有製剤を急性細菌性副鼻腔炎，慢性気管支炎の急性増悪，市中感染性肺炎の治療に使用した際，肝臓への安全性に懸念が示されたことを受け，同製剤の安全性について入手した全情報のレビューを行った。

CHMP は 2008 年 7 月の会議で，経口 moxifloxacin 含有製剤のベネフィットは依然リスクを上回っていると結論した。しかし，主に肝有害反応のリスク上昇が関係する安全性の懸念があるため，上記の適応における使用を制限するよう勧告した。すなわち，急性細菌性副鼻腔炎，慢性気管支炎の急性増悪については，他の抗菌薬が使用できないか奏効しなかった場合に限り，経口 moxifloxacin 含有製剤を処方すべきであるとし，市中感染性肺炎については，他の抗菌薬が使用できない場合に限り同製剤を処方すべきであるとした。

また CHMP は，経口 moxifloxacin 含有製剤による下痢，女性や高齢患者の心不全，重度の皮膚反応，致死的な肝障害のリスクについて，添付文書の「警告」を強化するよう勧告した。

医師は，改訂された添付文書に従って経口 moxifloxacin 含有製剤を処方するとともに，抗菌薬の適正使用に関する公式ガイダンスを参照し，地域ごとの抗菌薬に対する耐性菌の状況について考慮すること。患者は，経口 moxifloxacin 含有製剤について何か疑問がある場合は，担当の医師や薬剤師に相談すること。

上記の CHMP の見解は，間もなく欧州委員会（European Commission）に送られ，EU で承認されているすべての経口 moxifloxacin 含有製剤への適用について採択が行われる予定である。

本件に関する詳細情報については，Questions and Answers[*1]を参照。

参考情報

＊1：http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/Q&A_Moxifloxacin_38045408en.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol. 6 No.08（2008/04/17）

◎Moxifloxacin〔モキシフロキサシン，ニューキノロン系合成抗菌薬〕国内：発売済　海外：発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室：天沼　喜美子，芦澤　一英