医薬品安全性情報 Vol.8 No.20（2010/09/30）

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

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

- Tigecycline［‘Tygacil’］：他の抗菌薬との比較による死亡リスク.....2
- Gadolinium 含有造影剤：腎機能障害のある患者への投与に関する新たな警告 5
- 2010 年 4～6 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル / 新たな安全性情報について.....8
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2010 年 7 月） 10

【カナダ Health Canada】

- Droperidol 注射液（USP）：重度の不整脈.....11

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。

I. 各国規制機関情報

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.8（2010） No.20（09/30）R01

【 米 FDA 】

• Tigecycline［‘Tygacil’］:他の抗菌薬との比較による死亡リスク

Increased risk of death with Tygacil（tigecycline） compared to other antibiotics used to treat similar infections

Drug Safety Communications

通知日:2010/09/01

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm224626.htm

FDA は，静脈注射用抗菌薬 tigecycline［‘Tygacil’］使用に伴う死亡リスクが，重篤感染症治療用のさまざまな他の医薬品と比較して高いことを医療従事者に注意喚起する。リスク上昇は，臨床試験の統合解析結果から判断した。これらの試験での死亡増加の原因は多くの場合不明確であるが，重度感染症患者の死亡の多くは感染の進行と関連があると考えられる。

リスク上昇は院内感染性肺炎の患者，特に人工呼吸器関連肺炎の患者で最も顕著に見られ，また，複雑性皮膚・皮膚組織感染症，複雑性腹腔内感染症および糖尿病性足感染症の患者でも認められた。［‘Tygacil’］は院内感染性肺炎（人工呼吸器関連肺炎を含む）または糖尿病性足感染症の治療を適応としては承認されていない。［‘Tygacil’］は FDA によって複雑性皮膚・皮膚組織感染症，複雑性腹腔内感染症，および市中感染性肺炎の治療を適応として承認されている。

FDA は，［‘Tygacil’］の死亡リスク上昇に関する情報を含むよう［‘Tygacil’］の添付文書の「警告および使用上の注意」および「副作用」の項を改訂した。また，医療従事者にはこのリスク上昇について医療従事者向けレターでも通知した。

◇医療従事者への追加情報

・［‘Tygacil’］に伴う死亡リスクの最も大きな上昇は，適応外使用の人工呼吸器関連肺炎の患者で見られている。

・重度の感染症患者では，［‘Tygacil’］の代替治療薬を検討すべきである。

・［‘Tygacil’］に関する有害事象を MedWatch プログラムに報告すること。

◇データの要約

統合解析では，［‘Tygacil’］投与患者を対象とした 13 試験を承認および未承認適応の両方について感染症タイプ別に分類し（以下の表を参照），［‘Tygacil’］群と統合した対照薬群の全死亡率を比較した。試験全体では，［‘Tygacil’］投与患者では 4.0%（150/3,788）に，対照抗生物質の投与患者では 3.0%（110/3,646）に死亡が生じた。試験の重み付けにより層別した変量効果モデルにもとづく原因を問わない死亡のリスク差（調整済み）は，［‘Tygacil’］治療と対照治療患者の間で 0.6%〔95%CI［0.1～1.2］〕であった。結果を以下の**表**に示す：

表：感染症タイプ別死亡アウトカムの患者数

感染症タイプ	［‘Tygacil’］群での死亡/全患者（%）	対照抗生物質群での死亡/全患者（%）	リスク差*［95%信頼区間］
cSSSI	12 / 834 （1.4%）	6 / 813 （0.7%）	0.7 ［-0.3～1.7］
cIAI	42 / 1,382 （3.0%）	31 / 1,393 （2.2%）	0.8 ［-0.4～2.0］
CAP	12 / 424 （2.8%）	11 / 422 （2.6%）	0.2 ［-2.0～2.4］
HAP	66 / 467 （14.1%）	57 / 467 （12.2%）	1.9 ［-2.4～6.3］
Non-VAP†	41 / 336 （12.2%）	42 / 345 （12.2%）	0.0 ［-4.9～4.9］
VAP†	25 / 131 （19.1%）	15 / 122 （12.3%）	6.8 ［-2.1～15.7］
RP	11 / 128 （8.6%）	2 / 43 （4.7%）	3.9 ［-4.0～11.9］
DFI	7 / 553 （1.3%）	3 / 508 （0.6%）	0.7 ［-0.5～1.8］
全体（調整済み）	150 / 3,788 （4.0%）	110 / 3,646 （3.0%）	0.6 ［0.1～1.2］**

cSSSI=complicated skin and skin structure infection：複雑性皮膚・皮膚組織感染症；cIAI=complicated intra-abdominal infections：複雑性腹腔内感染症；CAP=community-acquired pneumonia：市中感染性肺炎；HAP=Hospital-acquired pneumonia：院内感染性肺炎；VAP=ventilator-associated pneumonia：人工呼吸器関連肺炎；RP=Resistant pathogens：耐性病原菌；DFI=diabetic foot infection：糖尿病性足感染症。

*リスク差とは，［‘Tygacil’］群および比較対照抗生物質群での死亡患者割合の差である。各感染症タイプの 95% 信頼区間は連続性の補正をしない正規近似法を用いて算出した。

†HAP 集団のサブグループ。

**全リスク差の推定値（試験の重み付けによる変量効果モデルで調整済み）

適応症ごとの死亡率の差は統計的には有意でなかったが，すべての感染症において［‘Tygacil’］治療患者の死亡率が数値的に高く，特に人工呼吸器関連肺炎ではかなり高い値を示した。［‘Tygacil’］は，人工呼吸器関連肺炎に対しては，容認し難い低い治癒率と超過死亡率のため承認されていない。

添付文書に記載のあるように，一般に，［‘Tygacil’］は静菌的に作用すると考えられている*1。しかしながら，*S. pneumoniae* および *L. pneumophila* の臨床分離株に対しては殺菌作用が示されている。死亡率の差について考えられる原因の 1 つとして，承認された適応症では［‘Tygacil’］の治癒率は殺菌活性を有する対照薬の治癒率とほぼ等しいが，ある重度の感染症では［‘Tygacil’］の静菌的なメカニズムが不利に働くと考えられる。

◇関連情報

・FDA の tigecycline［‘Tigacil’］関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm224383.htm

---

参考情報

＊1:Tigecycline は，新世代のテトラサイクリン系誘導体であるグリシルサイクリン系抗菌薬として初の製品であり，細菌の 30S リボゾームサブユニットに結合し，タンパク質合成を阻害することで作用する。

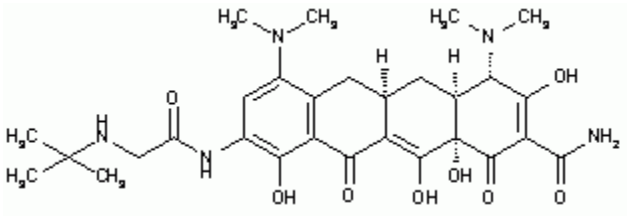

図:Tigecycline の構造

◎Tigecycline〔チゲサイクリン，グリシルサイクリン系抗菌薬〕 海外:発売済

Vol.8（2010） No.20（09/30）R02

【 米 FDA 】

• Gadolinium含有造影剤：腎機能障害のある患者への投与に関する新たな警告

New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction

Drug Safety Communication:

通知日：2010/09/09

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966.htm

FDA は，腎機能障害のある患者の一部で，gadolinium 含有造影剤の使用に伴い，まれであるが重篤な疾患である腎性全身性線維症（NSF：nephrogenic systemic fibrosis）が発症するリスクを最小限に抑えるため，同薬の添付文書改訂を要請している。Gadolinium 含有造影剤は，MRI（磁気共鳴撮影）やMRA（磁気共鳴血管撮影）による画像診断の質を高めるために用いる静注用の医薬品である。

これらの添付文書改訂は，gadolinium 含有造影剤の適正使用と，NSF のリスクがある同薬投与患者に対する積極的なモニタリングの推進を意図している。NSF の症状には，皮膚の落屑，硬化や突っ張り感，赤斑，暗斑，関節のこわばり感などがある。NSF は内臓の線維化も引き起こす可能性があり，死亡に至る場合もある。NSF の有効な治療法はない。

NSF は，腎機能が正常な患者では報告されていない。Gadolinium 含有造影剤の投与後に NSF を発症するリスクが高い患者は，急性腎不全や慢性かつ重度の腎疾患〔糸球体濾過率（GFR）＜ 30 mL/分/1.73 m^2〕の患者など，薬物排泄機能が障害された患者である。また，推奨用量を超える gadolinium 含有造影剤の投与や反復投与により，NSF のリスクは上昇すると考えられる。

改訂後の添付文書では医療従事者に以下の助言を行っており，gadolinium 含有造影剤の安全使用を推進する内容となっている。

・3 種類の gadolinium 含有造影剤〔[‘Magnevist’]，[‘Omniscan’]，[‘Optimark’]〕は，急性腎不全や慢性かつ重度の腎疾患を有する患者には使用禁忌である。

・Gadolinium 含有造影剤の投与前に，急性腎不全や慢性かつ重度の腎疾患を有する患者を特定するため患者のスクリーニングを行うこと。これらの患者では NSF のリスクが最も高いと考えられる。

・急性腎不全や慢性的な腎機能の低下に関するリスク因子について患者をスクリーニングする際に，患者の病歴を活用すること。

○急性腎不全の特徴は，急速（数時間～数日）かつ通常は可逆性の腎機能低下であり，一般的には手術の際や，重度感染や傷害，薬剤性腎毒性を発現した場合などに認められる。急性腎不全の場合は，血清中クレアチニン値やGFR の推定値では，腎機能を確実に評価できない場合がある。

○慢性腎機能低下のリスクを有する患者（60 歳以上の患者，高血圧症患者，糖尿病患者など）に対しては，臨床検査で GFR を推定し，腎機能を評価すること。

・薬物排泄機能が低下しているか低下が疑われる患者では，造影剤を用いない MRI やその他の画像診断では治療上必須の診断情報が得られない場合を除いて，gadolinium 含有造影剤の投与は避けること。
・1 回の造影中に gadolinium 含有造影剤を反復投与しないこと。

◇医療従事者向けの追加情報

・患者に投与した gadolinium 含有造影剤の種類と用量を記録しておくこと。
・推奨用量を超えて gadolinium 含有造影剤を投与しないこと。再投与を行う場合は，同薬の排泄のために十分な時間間隔（例えば半減期の数倍）を設けること（添付文書の「薬物動態」の項を参照）。腎機能障害のある患者では，同薬の排泄半減期が延長する。肝胆道系での薬物排泄が重要な gadolinium 含有造影剤では，肝機能障害により排泄時間が延長する場合もある。
・医師は，血液透析を受けている患者では gadolinium 含有造影剤の排泄を促進するため，同薬の投与直後に血液透析を開始するか検討すること。NSF の予防に血液透析が有効かは不明である。
・腎疾患のある患者が gadolinium 含有造影剤の投与を受けた後に，以下のうち何らかの症状が発現した場合は，医療従事者に連絡するよう患者に助言すること。皮膚の灼熱感，そう痒，腫脹，落屑，硬化，突っ張り感；皮膚の赤斑，暗斑；腕，手，下肢の関節のこわばり感（動きや屈伸に困難を伴う）；寛骨または肋骨の疼痛；筋力低下。
・Gadolinium含有造影剤の使用に伴う有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること[A]。

◇データの要約

Gadolinium含有造影剤の添付文書にこれらの新たな推奨の記載を求めるFDAの判断は，FDAによる同薬の安全性レビューにもとづいている。FDAのレビューにもとづき，腎疾患を有する患者の一部で，［‘Magnevist’］，［‘Omniscan’］，［‘Optimark’］の使用は他のgadolinium含有造影剤の使用よりもNSFの発症リスクが高いことが明らかになった。その結果，これら 3 種類の造影剤は急性腎不全や慢性かつ重度の腎疾患を有する患者には使用禁忌となった。またFDAは，NSFのリスクをもつ患者を特定するスクリーニングを強化する必要があると結論し，また患者および医療従事者がNSFの症例をFDAに報告するよう推奨している。得られたデータからは，いずれのgadolinium含有造影剤でも投与後にNSFが発症する可能性が示され，FDAは各種のgadolinium含有造影剤の投与後にNSFが発症するリスクをより明らかにするため，市販後の安全性データのモニタリングを継続する予定である。Gadolinium含有造影剤の安全性は，2009 年 12 月 8 日の心血管用薬・腎臓用薬諮問委員会（Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee）および医薬品安全性・リスク

[A] https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm

管理諮問委員会（Drug Safety and Risk Management Advisory Committee）の合同委員会[B]で討議された。

◇米国で承認されている gadolinium 含有造影剤

・［‘Ablavar’］（gadofosveset trisodium）
・［‘Eovist’］（gadoxetate disodium）
・［‘Magnevist’］（gadopentetate dimeglumine）
・［‘Multihance’］（gadobenate dimeglumine）
・［‘Omniscan’］（gadodiamide）
・［‘Optimark’］（gadoversetamide injection）
・［‘Prohance’］（gadoteridol）

関連情報

・FDA の gadolinium 含有造影剤関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm142882.htm

---

参考情報

※本件に関し，FDA から同日付で News Release が発行されている。
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm225286.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.21（2007/10/18），Vol.5 No.12（2007/06/14），Vol.4 No.13（2006/06/29），
【カナダ Health Canada】Vol.8 No.03（2010/02/04），【EU EMA】Vol.7 No.26（2009/12/24）ほか

◎Gadoversetamide〔ガドベルセタミド，Gadolinium 含有非イオン性 MRI 用造影剤〕海外：発売済

[B] http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm196216.htm

Vol.8（2010） No.20（09/30）R03

【 米 FDA 】

• 2010 年 4～6 月期にAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について

Potential signals of serious risks/new safety information identified from the Adverse Event Reporting System（AERS）between April – June 2010

通知日：2010/08/27

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm223734.htm

表は，AERS データベースを用いて 2010 年 4～6 月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDA は，本**表**に医薬品を掲載したことにより，**表**中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち掲載は，FDA がその医薬品に関して安全性検討事項（potential safety issue）を特定したことを示しているが，医薬品と**表**中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDA は，さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に，添付文書の改訂要求，REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy，リスク評価・軽減対策）策定の要求，リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集などさまざまな措置をとることがある。

FDA は，医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより，医療従事者がその医薬品を処方しないよう，あるいは患者が使用を中止するよう指示しているのではないことを強調したい。本**表**に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は，担当医に相談すること。FDA は，個々のシグナル/新たな安全性情報の評価を行い，必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

表：AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報（2010 年 4～6 月）

製品名：一般名［‘販売名’］または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報	追加情報
Clindamycin 注射薬［‘Cleocin’］	ラベリングの取り違えによる過量投与，投薬過誤	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Dronedarone hydrochrloride［‘Multaq’］	トルサード ド ポアン	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
皮下埋め込み型避妊薬 Etonogestrel［‘Implanon’］	痙攣	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Everolimus［‘Afinitor’］	B 型肝炎再燃	FDA は現行の添付文書が適切かを判断するため，本件を評価している。
Febuxostat［‘Uloric’］	過敏症	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Ferumoxytol 注射薬［‘Feraheme’］	重篤な心障害	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
GnRH 作動薬（アンドロゲン遮断療法）	高インスリン血症，動脈血栓症	FDA Drug Safety Communication 参照*1。FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Lanthanum carbonate［‘Fosrenol’］	腸閉塞	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Omeprazole 製品	低マグネシウム血症	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Simvastatin［‘Zocor’］	用量 80 mg での筋損傷	FDA Drug Safety Communication*2 および FDA Patient Safety News, June 2010 参照*3。FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Saquinavir mesylate［‘Invirase’］	QT および PR 間隔の延長症候群	FDA Drug Safety Communication 参照*4。FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Tapentadol hydrochloride［‘Nucynta’］	痙攣，幻覚，セロトニン症候群	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Tetracycline 製品	スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死症，多型紅斑	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Trastuzumab［‘Herceptin’］	新生児の肺低形成	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。

＊1：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.12（2010/06/10）参照。
＊2：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.09（2010/04/28）参照。
＊3：http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=99#4
＊4：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.08（2010/04/15）参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.16（2010/08/05），Vol.8 No.12（2010/06/10），Vol.8 No.09（2010/04/28）ほか

Vol.8（2010） No.20（09/30）R04

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2010 年 7 月）

2010 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－July

FDA MedWatch

通知日：2010/08/25

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm220128.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，REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy）：リスク評価・軽減対策，PCI（Patient Counseling Information）

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Sutent （sunitinib malate） capsules	○		○	○	○	
Viramune （nevirapine） tablets and oral suspension	○	○	○	○		
Duraclon （clonidine hydrochloride） injection			○			
Humatrope （somatropin [rDNA origin]） for injection			○	○	○	
Imitrex （sumatriptan） injection, nasal spray and tablets			○	○		
Omeprazole 20 mg delayed-release tablets			○			
Percodan (oxycodone HCl and aspirin) tablets			○			
Rapamune （sirolimus） oral solution and tablets			○	○	○	
Relistor （methylnaltrexone bromide） subcutaneous injection			○	○	○	PCI
Relpax （eletriptan hydrobromide） tablets			○		○	
Strattera （atomoxetine hydrochloride） capsule			○	○	○	
Accolate （zafirlukast） tablets				○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Priftin（rifapentine） tablets				○		
Creon （pancrelipase） delayed-release capsules					○	
Pristiq （ desvenlafaxine ） extended-release tablets					○	
Sporanox （itraconazole） oral solution and capsules					○	PPI
Sprycel （dasatinib） tablets					○	
Twynsta （telmisartan/amlodipine） tablets					○	

Vol.8（2010） No.20（09/30）R05

【 カナダ Health Canada 】

• Droperidol注射液（USP）：重度の不整脈

Association of droperidol injection USP with severe arrhythmia

For Health Professionals

通知日：2010/08/25

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2010/droperidol_2_hpc-cps_eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/droperidol_2_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日：2010/08/30）

◇Sandoz Canada 社からの医療従事者向けドクターレター

Sandoz Canada 社は Health Canada との協力の下に，droperidol 注射液（USP：米国薬局方）のカナダ製品モノグラフの改訂について通知する。最も重要な改訂部分は，適応の一部削除，新たな禁忌，新たな警告および用量変更などである。これまでに QT 延長および重度の不整脈のリスクが観察されていることから，これらの改訂を行った。

・Droperidol 注射液（USP）は，他の治療では効果がないか不適切な患者において，術後の悪心や嘔吐の予防および治療としてのみ投与すべきである。
・Droperidol 注射液（USP）は今後，鎮静（sedation or tranquilization）のための麻酔，ニューロレプト麻酔，メニエール病の急性期治療を適応としない。
・禁忌：droperidol 注射液（USP）は，QT 延長（QTc が男性で 440 msec，女性で 450 msec を超える場合）が認められるか疑われる患者では，投与禁忌である。

・新たな用量設定:
　・成人:0.625～1.25 mg, 高齢者:0.625 mg
　・2 歳以上の小児および青年:20～50 mcg/kg, 最高用量 1.25 mg
・静注のみとする。
・新たな枠組み警告では, QT 延長のリスクと, 患者をスクリーニングするための心電図（ECG）検査や心臓のモニタリングの推奨など QT 延長リスクを最小限に抑える方策が強調されている。

Droperidol の静注を受けた患者で, QT 延長および/またはトルサード ド ポアンの症例が報告されている。一部の症例は, QT 延長のリスク因子がない患者への低用量の静注で生じていた。致死例もあった。

Droperidol 注射液は, 心電図検査を実施できる病院で使用すべきである。すべての患者は, QT 延長を検出するため, droperidol 投与前に 12 誘導心電図検査を受けるべきである。QT 延長が認められた場合, droperidol を投与すべきではない。同薬による治療の開始に伴い心臓のモニタリングを実施し, 治療後 2～3 時間はモニタリングを継続すべきである。

QT 延長のリスク因子のある患者に droperidol を投与する際は, 細心の注意が必要である。

◎Droperidol〔ドロペリドール, 麻酔用神経遮断薬〕国内:発売済　海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 :天沼　喜美子, 青木　良子