

医薬品安全性情報 Vol.9 No.06 (2011/03/17)

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)】

- Rosiglitazone[‘Avandia’]:心血管リスクおよび特定患者への使用に関する添付文書の改訂.2
- Terbutaline: 早産の治療での使用に対する新たな警告.....4
- Topiramate[‘Topamax’]:
topiramate を使用した母親の出生児における口唇・口蓋裂のリスク.....7
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2010年12月).....9

【米 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)】

- オピオイド系鎮痛薬:先天性欠損のリスク.....13

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 欧州における小児への医薬品使用全般に関する調査報告.....16

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Rosiglitazone[‘Avandia’]:ニュージーランド市場から撤退.....18

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

Vol.9 (2011) No.06 (03/17) R01

【 米 FDA 】

• Rosiglitazone [‘Avandia’]: 心血管リスクおよび特定患者への使用に関する添付文書の改訂
Avandia (rosiglitazone) labels now contain updated information about cardiovascular risks and use in certain patients

Drug Safety Communication

通知日: 2011/02/03

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm241411.htm>

FDA は、糖尿病薬 rosiglitazone について心血管リスク(心臓発作を含む)の情報が医師向けの添付文書と Medication Guide (患者向け医薬品ガイド)に追加されたことを通知する。この情報は、本薬の処方および使用への新たな制限の一部として、FDA が 2010 年 9 月 23 日にはじめて発表したものである。

Rosiglitazone は [‘Avandia’] の商品名で単一成分製品として販売されている。Rosiglitazone はまた、[‘Avandamet’] (rosiglitazone と metformin の合剤) および [‘Avandaryl’] (rosiglitazone と glimepiride の合剤) の商品名で配合剤としても販売されている。

心血管リスクの記載に加え、本薬の添付文書は rosiglitazone および rosiglitazone 含有医薬品について以下の患者でのみ使用すべきであるという記述に改訂されている:

- これらの医薬品ですでに治療を受けている患者
- 他の抗糖尿病薬で血糖をコントロールすることができず、担当医と相談の上で pioglitazone 含有医薬品 ([‘Actos’], [‘Actoplus Met’], [‘Actoplus Met XR’], または [‘Duetact’]) の使用を望まない患者

現時点では、FDA が承認しているのは rosiglitazone 含有医薬品の医師向け添付文書と Medication Guide へのこれらの安全性に関連する変更のみである。Rosiglitazone 含有医薬品の利用を制限する REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy: リスク評価・軽減対策) はまだ承認されておらず、正式に実施されていない。

FDA はここ数カ月中にはこの REMS プログラムについての詳しい情報を提供する予定である。FDA が 2011 年春までに REMS を承認し、その 6 カ月後には製造業者が実施手続きを完了する見込みである。

◇患者向けの追加情報

- 担当医の指示により rosiglitazone 含有医薬品の服用を継続することができるが、本薬のリスク・ベネフィットを理解することが重要である。
- Rosiglitazone 含有医薬品について懸念があれば担当医に相談すること。
- Rosiglitazone 含有医薬品を服用する際には Medication Guide を読むこと。Medication Guide

には rosiglitazone の使用に伴うリスクが説明されている。

- Rosiglitazone 含有薬の使用による副作用はすべて FDA MedWatch プログラムに報告すること。

◇医療従事者向けの追加情報

- Rosiglitazone 含有医薬品についての REMS は、この通知の時点では発効されていない。改訂された添付文書の記載に従って rosiglitazone 含有医薬品の処方および使用を継続してよい。
- 他の治療法と比べて rosiglitazone 含有医薬品を服用することのリスク・ベネフィットについて患者と話し合い、個々の患者にとって最適な治療法を決定すべきである。
- 薬局で処方薬を受け取る際に rosiglitazone の Medication Guide を読むよう患者に助言すること。
- Rosiglitazone 含有薬の使用による副作用はすべて FDA MedWatch プログラムに報告すること。

◇データの要約

2010年9月23日に、FDAは rosiglitazone 含有医薬品の使用を他の医薬品で血糖コントロールを達成できない2型糖尿病患者に大幅に制限すると通知した。これらの新たな制限は rosiglitazone 治療患者での心臓発作のリスク上昇を示したデータを受けて行うものである。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.8 No.21(2010/10/14), Vol.8 No.16(2010/08/05), Vol.8 No.05(2010/03/04)

【EU EMEA】Vol.8 No.21(2010/10/14), Vol.8 No.17(2010/08/19)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薬, 2型糖尿病治療薬〕

海外: 発売済(欧州などでは販売停止)

◎Pioglitazone〔ピオグリタゾン, pioglitazone hydrochloride, ピオグリタゾン塩酸塩(JAN), チアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.06 (03/17) R02

【 米 FDA 】

• Terbutaline: 早産の治療での使用に対する新たな警告

New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor

Drug Safety Communication

通知日: 2011/02/17

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm>

(抜粋)

FDA は、注射用 terbutaline を早産の予防または長時間治療 (48~72 時間を超える治療) のため使用した場合に、妊婦の重篤な心臓障害や死亡の可能性があることから、同薬を入院、外来のいずれにおいても妊婦に使用すべきではないと広く一般に警告する。FDA は、注射用 terbutaline の上記のような使用方法について警告するため、添付文書に「枠組み警告」および「禁忌」を追加するよう要求している。また経口用 terbutaline は、早産の予防や早産のいかなる治療についても有効性が示されておらず、注射用 terbutaline と類似の有害反応の懸念があるため、このような使用をすべきではない。FDA は、terbutaline 錠のこの使用方法について警告するため、添付文書に「枠組み警告」および「禁忌」を追加するよう要求している。

Terbutaline は、喘息、気管支炎、肺気腫に伴う気管支痙攣 (気道の狭窄) の予防と治療を適応として承認されている。同薬は、早産や子宮過剰刺激の治療など産科の急性治療として適応外使用されることがある。また、適応外使用として早産の再発防止のための長時間使用が行われてきた。

産科の入院患者について、医師の判断による個々の状態に応じた注射用 terbutaline の緊急使用は臨床上適切と考えられる場合もあるが、早産の再発防止のため同薬を長時間使用すると、妊婦が心臓障害や死亡に至る可能性がある。Terbutaline は外来や自宅で使用すべきではない。

「枠組み警告」および「禁忌」の追加を求める FDA の判断は、FDA がレビューした新たな安全性情報にもとづいている。FDA は、具体的には terbutaline の産科での適応に関する市販後安全性報告や (データの要約を参照)、医学文献からのデータ^{1~6)}をレビューした。これらの添付文書改訂は、米国産科婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) の見解とも一致している⁶⁾。

◇医療従事者向けの追加情報

- 妊娠女性への経口用/注射用 terbutaline の長時間使用の後に、死亡の報告、および心拍数増加、一過性の高血糖、低カリウム血症、不整脈、肺水腫、心筋虚血などの重篤な有害反応が生じたとの報告があることに注意すること。
- Terbutaline の注射や輸液ポンプによる持続注入は、48~72 時間を超えないようにすること。特に、外来や自宅で注射用 terbutaline を使用しないこと。
- 産科の入院患者の個々の状態により、医療従事者が、terbutaline の注射によるベネフィットがリ

スクを明らかに上回ると判断するような状況は存在する。

- 早産の治療や予防での経口用 terbutaline の使用は禁忌である。
- Terbutaline に関連する有害事象を FDA の MedWatch プログラム ^Aに報告すること。

◇データの要約

FDA は 1997 年 11 月、長時間にわたり terbutaline を皮下注入した場合の安全性に対する懸念について、医療従事者向けに通知した。陣痛が始まった女性に terbutaline を使用した後に心血管系有害事象などの重篤な有害事象が生じる可能性について警告するため、同薬添付文書の「使用上の注意」を改訂した。

医学文献では、早産の再発の治療で terbutaline の安全性と有効性を示すエビデンスはないことが報告された^{2~5})。しかし、添付文書改訂や FDA の伝達、医師会などの勧告にもかかわらず、依然として terbutaline の長時間使用が行われており、死亡を含む重篤な転帰に至った場合がある。

FDA は、有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System:AERS)に提出された、産科での terbutaline の使用に伴う母親の死亡や重篤な心血管系有害事象の市販後報告をレビューした。

AERS の検索で、terbutaline が最初に市販された 1976 年から 2009 年までに報告された母親の死亡例 16 例を特定した。16 例中、3 例は外来患者に terbutaline をポンプで皮下注入しており、9 例は経口用 terbutaline のみを服用していたか、皮下注や静注に加えて経口用を併用していた。これら 9 例中、2 例は外来患者、7 例は入院患者で経口用 terbutaline を服用していた。16 例のうち残る 4 例の投与経路は、皮下注、静注、および不明であった。

FDA は、1998 年 1 月 1 日 (FDA による医療従事者向けの通知後)から 2009 年 7 月までの AERS への報告から、terbutaline の使用に伴う母親の重篤な心血管系事象 12 例を特定した。報告された事象としては不整脈、心筋梗塞、肺水腫、高血圧、頻脈などがあつた。12 例中、3 例は terbutaline をポンプで皮下注入していた。5 例は、経口用 terbutaline のみを服用していたか、皮下注に加えて経口用を併用していた。これら 5 例中、3 例は外来患者、2 例は入院患者で経口用 terbutaline を服用していた。

要約すれば、FDA は上記の情報にもとづき、妊娠女性が注射用 terbutaline を長時間(48~72 時間を超えて)使用した場合や、経口用 terbutaline による急性治療や長時間の治療を行った場合、重篤な有害事象が発現するリスクはいかなるベネフィットをも上回ると結論した。FDA は、これらのリスクについて医療従事者に警告するため、同薬添付文書に「枠組み警告」と「禁忌」を追加するよう要求している。

文 献

- 1) National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment—Update

^A MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

2004. NIH Publication No. 05-5236. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, 2004. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/lung/asthma/astpreg/astpreg_full.pdf. Accessed November 19, 2010.

- 2) Wenstrom KD, Weiner CP, Merrill D, et al. A placebo-controlled randomized trial of the terbutaline pump for prevention of preterm delivery. *Am J Perinatol.* 1997;14:87-91.
- 3) Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, et al. Terbutaline pump maintenance therapy for prevention of preterm delivery: a double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:874-878.
- 4) Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, et al. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:484-490.
- 5) Berkman ND, Thorp JM, Lohr KN, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1648-1659.
- 6) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. No. 43. Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1039-1047.

関連情報

•FDA の terbutaline 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm243551.htm>

•NDA Terbutaline Safety Labeling Change Letter (Injection)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM243681.pdf>

•NDA Terbutaline Safety Labeling Change Letter (Oral)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM243683.pdf>

•ANDA Terbutaline Safety Labeling Change Letter (Oral)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM243687.pdf>

•ANDA Terbutaline Safety Labeling Change Letter (Injection)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM243688.pdf>

©Terbutaline [テルブタリン, Terbutaline Sulfate, テルブタリン硫酸塩 (JP), イソプレナリン系, 気管支拡張薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.9 (2011) No.06 (03/17) R03

【 米 FDA 】

• Topiramate[‘Topamax’]:topiramate を使用した母親の出生児における口唇・口蓋裂のリスク

Risk of oral clefts in children born to mothers taking Topamax (topiramate)

Drug Safety Communication

通知日:2011/03/04

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245085.htm>

(抜粋)

FDA は、妊娠中に topiramate[‘Topamax’]による治療を受けた女性の出生児における口唇裂およびまたは口蓋裂のリスク上昇を示す新たなデータについて広く通知する。Topiramate を妊娠可能年齢の女性に処方する際は(永続的な障害や死亡の危険性が通常ない症状では特に)、同薬のベネフィットとリスクを慎重に比較すべきである。これらの女性には、口唇・口蓋裂など先天性の有害転帰のリスクが低い他の医薬品の使用を検討すべきである。妊娠可能年齢の女性に topiramate を使用する場合には、有効な避妊法を行うべきである。口唇・口蓋裂は、多くの女性が妊娠に気付かない妊娠第 1 三半期に生じる。

Topiramate は従来、医薬品の胎児危険度分類 C (Pregnancy Category C)、すなわち動物での研究のデータから胎児へのリスクが示唆されているが、承認時にヒトでの臨床試験や研究のデータが入手不可能であった医薬品に分類されていた。しかし、ヒトでの口唇・口蓋裂のリスク上昇を示す新たなデータが得られたため、胎児危険度分類 D に変更する。分類 D は、ヒトでのデータにもとづきヒト胎児へのリスクに確かなエビデンスがあるが、一定の条件下においてはベネフィットが得られるため、このようなリスクにもかかわらず同薬の使用が許容される場合があることを示す(データの要約を参照)。

..... **Topiramate について**

- FDA が承認した抗てんかん薬で、特定の型のてんかん発作の治療に単剤で使用するか、他の医薬品と併用する。
- FDA は片頭痛予防を適応として承認しているが、片頭痛がいったん起こった場合に緩和する作用はない¹⁾。
- 他の疾患に対して適応外使用されており、そのうちのいくつかは重篤とみなされない状態もある。
- 米国では 2007 年 1 月～2010 年 12 月に、約 3,230 万件の topiramate の処方・調剤が行われ、約 430 万人が外来で処方され院外薬局で調剤を受けた²⁾。

◇医療従事者向けの追加情報

- 妊娠可能年齢の女性に、topiramate を妊娠第 1 三半期に使用した場合の口唇・口蓋裂のリスクについて知らせること。

- ・妊娠可能年齢の女性に **topiramate** を処方する際(永続的な障害や死亡の危険性が通常ない症状の治療では特に), 同薬のベネフィットとリスクを比較すること。口唇・口蓋裂など先天性の有害転帰のリスクが低い他の医薬品の使用を検討すること。医療従事者は, 適切と考えられる他の治療法の相対的なリスクとベネフィットについて患者と話し合うこと。
- ・医療従事者は, 妊娠を計画していない妊娠可能年齢の女性に **topiramate** を処方する場合, 有効な避妊法を実施するよう推奨すること。その際に, エストロゲン含有避妊薬を **topiramate** と併用する場合は, ホルモンレベルが低下して避妊の有効性が減弱する可能性があることに留意すること。
- ・患者に NAAED (North American Antiepileptic Drug) の妊娠登録システム (Pregnancy Registry) ^{*1} について情報提供し, 妊娠した場合は本登録に参加するよう勧めること。
- ・Topiramate の使用に伴う有害事象を, FDA の MedWatch プログラム ^A に報告すること。

◇データの要約

NAAED 妊娠登録システムのデータから, 妊娠第 1 三半期に **topiramate** の単剤治療を受けた母親から出生した乳児での口唇・口蓋裂のリスク上昇が示されている。**Topiramate** に曝露された乳児での口唇・口蓋裂の発現率は 1.4%であり, 他の抗てんかん薬に曝露された乳児の場合 (0.38~0.55%), てんかんがない母親か他の抗てんかん薬による治療を受けていない母親の乳児の場合 (0.07%) と比較して高かった。NAAED 妊娠登録では, 妊娠中に **topiramate** に曝露された母親からの出生児の口唇・口蓋裂の相対リスクは, 治療を受けていない女性集団でのリスクとの比較で 21.3 であった [95%信頼区間 [7.9~57.1]]。英国の Epilepsy and Pregnancy Register ^{*2} でも同様に, **topiramate** 単剤の曝露を受けた乳児における口唇・口蓋裂の発現率上昇 (3.2%) が報告され, これは背景集団での発現率 (0.2%) と比較して 16 倍のリスク上昇であった。

口唇裂および口蓋裂は, 口唇にわずかなくぼみが見られる場合から, 口蓋や鼻に溝が達しており, 食事や会話に困難を伴い耳の感染症が起きる可能性がある場合まで様々である。口唇や口蓋の裂を閉じるため外科手術を行うことが多い。小児の口唇・口蓋裂の大半は, 治療により改善する ³⁾。

文献

- 1) U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Topiramate monograph. Available at <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a697012.html>. Accessed January 6, 2011.
- 2) SDI, Vector One[®]: National (VONA) and Total Patient Tracker (TPT). January 2007-December 2010. Data extracted 2-9-11
- 3) U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Cleft Lip and Palate health topic. Available at <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/cleftlipandpalate.html>. Accessed January 6, 2011.

^A MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

参考情報

*1: North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. 妊娠中の抗てんかん薬使用の安全性を調査するための登録システムで、てんかん、気分障害、慢性疼痛など何らかの適応で抗てんかん薬を使用している妊娠女性を登録対象とする。詳細は次の URL を参照。

<http://www.aedpregnancyregistry.org/>

*2: 英国のてんかん妊婦登録。抗てんかん薬の使用にかかわらず登録出来る。抗てんかん薬が胎児に与える影響(特に先天性奇形)に関する情報の収集、公表などを行っている。詳細は下記のサイトを参照。

<http://www.epilepsyandpregnancy.co.uk/>

◎Topiramate [トピラマート, 抗てんかん薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での適応は、他の抗てんかん薬との併用使用のみ。

Vol.9 (2011) No.06 (03/17) R04

【 米 FDA 】

● FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2010 年 12 月)

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

FDA MedWatch

通知日: 2011/01/19

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/default.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^A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

^A 詳細版は FDA の表示改訂サイト

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm235838.htm>) で医薬品をクリックすることにより詳細が閲覧できる。

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Ablavar (gadofosveset trisodium) injection <i>*nephrogenic systemic fibrosis</i>	○		○	○		PCI
Aceon (perindopril erbumine) tablets	○	○			○	
Eovist (Gadoxetate disodium) injection <i>*nephrogenic systemic fibrosis (NSF)</i>	○		○	○		PCI
Magnevist (gadopentetate dimeglumine) injection and pharmacy bulk package injection <i>*nephrogenic systemic fibrosis (NSF)</i>	○	○	○	○		PCI
MultiHance (gadobenate dimeglumine) injection <i>*nephrogenic systemic fibrosis (NSF)</i>	○	○	○	○		PCI
Omniscan (gadodiamide) injection and pharmacy bulk package injection <i>*nephrogenic systemic fibrosis</i>	○	○	○	○		PCI
Optimark (gadoversetamide) injection and pharmacy bulk package injection <i>*nephrogenic systemic fibrosis</i>	○	○	○			
Prohance (gadoteridol) injection and multipack injection <i>*nephrogenic systemic fibrosis</i>	○		○	○		
Copegus (ribavirin) tablets		○	○	○		
Terconazole Vaginal Cream		○			○	
Baraclude (entecavir) tablets and oral solution			○	○	○	
Innopran XL (propranolol hydrochloride) capsules			○	○	○	
Prilosec OTC (omeprazole magnesium) delayed-release tablets			○			
Pristiq (desvenlafaxine) extended-release tablets			○	○		
Relenza (zanamivir) inhalation powder			○	○	○	
Remicade (infliximab) for Intravenous (IV) injection			○		○	
Zegerid OTC capsules			○			
Zerit (stavudine) capsules and oral solution			○	○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Abilify (aripiprazole) tablet, oral solution, orally disintegrating tablet, and injectable formulation <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Arthrotec (diclofenac sodium/misoprostol) oral tablets				○		
Campral (acamprosate calcium) delayed-release tablets				○		
Carafate (sucralfate) suspension				○	○	
Clinoril (sulindac) tablets				○		
Clozaril (clozapine) tablets <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Dermatop (prednicarbate cream) Cream and Dermatop (prednicarbate ointment) ointment				○		
Fanapt (iloperidone) tablets <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Fazaclon (clozapine) orally disintegrating tablets <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Geodon (ziprasidone HCl) capsules, oral suspension and Geodon (ziprasidone mesylate) injection <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Haldol (haloperidol) injection and Haldol Decanoate IM injection <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Inomax (nitric oxide) inhalation				○		
Invega (paliperidone) extended-release tablets <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Invega Sustenna (paliperidone) intramuscular injection <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Ketek (telithromycin) tablets				○		
Moban (molindone HCL) tablets <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Navane (thiothixene) capsules <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Orap (pimozide) tablets <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Riomet (metformin HCl) oral solution				○		
Risperidone tablets, rapidly disintegrating tablets, solution, and longacting injection <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Saphris (asenapine) sublingual tablets <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Serevent Diskus (salmeterol xinafoate) inhalation powder				○		
Seroquel (quetiapine fumarate) tablets and Seroquel XR (quetiapine fumarate) extended release tablets <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Symbyax (olanzapine and fluoxetine HCL) capsules <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Tamiflu (oseltamivir phosphate) capsules and oral suspension				○		
Uroxatral (alfuzosin HCL) extended-release tablets				○		
Zyprexa (olanzapine) tablets <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Zyprexa Zydis orally disintegrating tablets and IM injection <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Zyprexa Relprevv (olanzapine) for extended release injectable suspension <i>*extrapyramidal and/or withdrawal symptoms</i>				○		
Chantix (varenicline) tablets					○	
Cordarone (amiodarone HCl) tablets					○	
Cubicin (daptomycin) for injection					○	
Intelence (etravirine) tablet					○	PCI
Timentin (sterile ticarcillin disodium and clavulanate potassium) for intravenous administration					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Treanda (bendamustine hydrochloride) lyophilized solid for injection					○	
Velcade (bortezomib) for injection					○	
Victoza (liraglutide [rDNA origin]) injection					○	
Vytorin (ezetimibe/simvastatin) tablets					○	PPI
Xolegel (ketoconazole) topical gel					○	
Prezista (darunavir) tablets						PCI

参考情報

**nephrogenic systemic fibrosis* は、表のガドリニウム系造影剤(GBCA)に関する表示改訂であり、NSF(腎性全身性線維症)のリスクとその予防法に関して、枠組み警告、警告と使用上の注意、および Patient Counseling Information が追加された。

**extrapyramidal and/or withdrawal symptoms* は、表の抗精神病薬に関する表示改訂であり、母親の同薬使用に伴う新生児での錐体外路症状と離脱症状のリスクに関する情報が記載された。

Vol.9(2011) No.06(03/17)R05

【 米 CDC 】

- オピオイド系鎮痛薬:先天性欠損のリスク

Opioid Pain Killers Linked to Increased Risk of Some Birth Defects

CDC Press Release

通知日:2011/03/02

http://www.cdc.gov/media/releases/2011/p0302_opioidbirthdefects.html

(抜粋)

米国疾病管理予防センター(CDC)^Aが実施した研究によれば、妊娠直前や妊娠初期に codeine, oxycodone や hydrocodone などのオピオイド系鎮痛薬を使用した女性の出生児では、先天性欠損のリスクがわずかではあるが上昇する。

American Journal of Obstetrics & Gynecology^Bに発表された上記の研究では、聞き取り調査を行った母親の 2~3%が、妊娠直前や妊娠初期に処方箋薬のオピオイド系鎮痛薬による治療を受けていた。この研究では、これらの医薬品の違法使用については検討していない。

^A <http://www.cdc.gov/>

^B <http://www.ajog.org/>

これらの母親で使用報告が最も多かったオピオイド系薬は、codeine と hydrocodone であった(報告全体の 69%)。オピオイド系鎮痛薬による治療は数種類の先天性心欠損、および二分脊椎、水頭症、先天性緑内障、腹壁破裂に関連していた。先天性心欠損の結果の一部は、これまでの研究結果と一致している。

今回の研究では、妊娠直前または妊娠初期に処方箋薬のオピオイド系薬を使用した女性では、同薬を使用しなかった女性と比較して出生児に左心低形成症候群(最も重大な心欠損のひとつ)がみられるリスクが約 2 倍であることが見出された。

先天性心欠損は最も一般的な先天性欠損であり、米国で年間約 4 万例(米国での年間出生の約 1%)みられる。先天性心欠損の乳児の多くが 1 歳未満で死亡し、生存した場合には心欠損に関連した障害のため再三の手術や長期入院、生涯にわたる治療を必要とすることが多い。

一部の医薬品は妊娠中の使用が有害であることが知られているが、妊婦が使用する医薬品の多くは、その安全性が明らかではない。医薬品の妊婦への影響は、下記のような多くの要因により異なる。

- 医薬品の使用量はどのくらいか
- 妊娠のいずれの時期にその医薬品を使用したか
- 妊婦の健康状態
- 妊婦が使用している他の医薬品

「オピオイド系鎮痛薬への曝露で数種類の先天性大欠損のリスクが上昇するが、個々の妊婦での絶対リスクはそれほど高くないとの認識は重要である。しかし、左心低形成症候群のような非常に重篤かつ生命を脅かす先天性欠損の場合は、少ない症例数であってもそれらが起こらないようにすることはきわめて重要である」と上記の研究論文の筆頭著者である Cheryl S. Broussard 博士(National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, NCBDDD^C)は述べている。

上記の研究の結果である「Maternal Treatment with Opioid Analgesics and Risk for Birth Defects (母親に対するオピオイド系鎮痛薬治療と先天性欠損のリスク)」*¹ は、CDC が主導する National Birth Defects Prevention Study^Dのデータにもとづいている。この研究は現在進行中であり、先天性欠損の原因についてこれまで米国で実施された研究のうち最も大規模な住民ベースの研究である。10 州(アーカンソー、カリフォルニア、ジョージア、アイオワ、マサチューセッツ、ニュージャージー、ニューヨーク、ノースカロライナ、テキサス、ユタ)がこの研究に参加している。

参考情報

*1: 研究の主要な結果については、次の URL を参照。

<http://www.cdc.gov/ncbddd/features/birthdefects-Opioid-Analgesics-keyfindings.html>

^C CDC の国立出生異常・発達障害センター。次の URL を参照。 <http://www.cdc.gov/ncbddd/AboutUs/director.html>

^D <http://www.nbdps.org/>

論文の abstract は, 次の URL を参照。

[http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(10\)02524-X/abstract](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(10)02524-X/abstract)

Abstract によると, オピオイド系薬の使用は, 先天性欠損の出生症例の母親では 17,449 例 (2.6%), 対照の母親では 6,701 例 (2.0%) であった。各奇形におけるオピオイド使用のオッズ比 (OR) は, 心室中隔欠損^E (OR 2.7, 95%CI[1.1~6.3]), 房室中隔欠損 (OR 2.0, [1.2~3.6]), 左心低形成症候群 (OR 2.4, [1.4~4.1]), 二分脊椎 (OR 2.0, [1.3~3.2]), 腹壁破壊 (OR 1.8, [1.1~2.9]) で有意に高かったと記載されている。

- ◎Codeine〔コデイン, Codeine Phosphate Hydrate, コデインリン酸塩水和物 (JP), オピオイド系鎮痛薬, 鎮咳薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Hydrocodone〔オピオイド系鎮痛薬, 鎮咳薬〕海外: 発売済
- ◎Oxycodone〔オキシコドン, Oxycodone Hydrochloride Hydrate, オキシコドン塩酸水和物 (JP), オピオイド系鎮痛薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

^E Abstract では conoventricular septal defect

Vol.9 (2011) No.06 (03/17) R06

【 EU EMA 】

• 欧州における小児への医薬品使用全般に関する調査報告

Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe

News, Questions and Answers

通知日 : 2011/01/20

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/01/news_detail_001184.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/01/WC500101007.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf

◆News

EMA は 2011 年 1 月 20 日、欧州での小児への医薬品使用全般に関する調査報告を公表した。この報告は、欧州連合 (EU) での小児の健康向上を目的とする欧州規則 [European Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006] の主要な成果である。

この調査の結果は、欧州では、小児への医薬品の適応外処方および未承認医薬品の処方が依然として広く行われていることを示している。

適応外使用または未承認医薬品の使用が最も多い薬剤クラスは、下記の通りである。

- 抗不整脈薬
- 抗高血圧薬 (レニン-アンジオテンシン系阻害薬および β 遮断薬)
- プロトンポンプ阻害薬および H2 受容体拮抗薬
- 抗喘息薬
- 抗うつ薬 (主に選択的セロトニン再取り込み阻害薬, セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬, 三環系抗うつ薬)
- 避妊薬 (青少年への使用)
- 抗生物質 (乳幼児への使用)

この調査結果は、小児用医薬品委員会 (Paediatric Committee: PDCO) が小児用医薬品の対処すべき問題に関するリスト^Aを新たに作成する際に参考となるであろう。このリストは、小児用医薬品での研究・開発が特に必要な種々の治療領域について説明したものである。このリストは、旧薬 (特許切れの医薬品)、新薬 (既承認医薬品と開発中医薬品を含む) の両者を対象とする。

^A inventory of paediatric needs. 詳細は次の URL を参照。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1

◆Questions and Answers

◇この調査を実施した理由

小児における医薬品使用に関するこの調査は、主に次の2つの理由により実施した。すなわち、欧州での小児への医薬品使用に関する現状を把握し、これらの使用に関して対処されていない問題の特定に役立てるためと、規則(EC)No 1901/2006 の第 42 条の法的要求事項を満たすためである。

◇収集したデータ

本調査は、現在の使用状況すべて(販売承認下での使用、適応外使用、未承認医薬品の使用)に関するデータ収集を目的とした。

◇調査が明らかにしたこと

本調査から、欧州では、小児への医薬品の適応外処方および未承認医薬品の処方が広く行われており、科学者と規制当局が状況を改善すべく今後対策をとる必要があることが示された。本調査をきっかけとして、欧州での小児への医薬品使用について対処されていない問題の特定を開始した。

◇小児への医薬品使用について対処すべき問題

本調査は、今後対処すべき問題が多い主要な治療領域が、胃腸科、心血管系・呼吸器系の医薬品、避妊薬(青少年用)であることを浮き彫りにした。この調査は、小児用医薬品委員会が今後、小児用医薬品について対処すべき問題のリストを作成する際、確実に重要な助けとなると考えられる。

◇最も問題の多い疾患

小児において最も対処すべき問題の多い疾患として、不整脈、動脈性高血圧症、喘息、胃炎、潰瘍、うつ病が特定された。

◇最も問題の多い年齢層

新生児、特に早産児が、今後優先的に焦点を当てべき年齢層の小児である。

◇特定された医薬品に対する試験の実施

特定された各製品に対して試験を行う必要はない。多数の製品について多くのデータがすでに得られており、これらの医薬品の小児向け適応を許可する際にこれらのデータを使用できる可能性がある。小児用の医薬品を全 EU 諸国で使用可能とする規制措置もあり、このような施策を今後一層行うべきである。

◆ **Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe** (抜粋)

◇ **考察**

欧州連合全域で、小児への医薬品の適応外処方および未承認医薬品の処方が広く行われている(本調査では小児への全処方数の 45~60%であり、この値は従来の公表文献の結果を裏付けるものである)。小児患者は入院、外来のいずれでも、販売承認の条件に準拠しない医薬品の使用による治療を頻繁に受けている。早産児(適応外の処方が最高で 90%)や満期新生児、乳幼児では、重篤な病状で集中治療室に入院した患児(新生児および小児)と同様に、販売承認の条件に準拠しない医薬品の使用の割合が高かった。

◆ **関連する医薬品安全性情報**

【EU EMA】Vol.5 No.21 (2007/10/18)

【 **英 MHRA** 】

該当情報なし

【 **カナダ Health Canada** 】

該当情報なし

【 **豪 TGA** 】

該当情報なし

Vol.9 (2011) No.06 (03/17) R07

【 **NZ MEDSAFE** 】

• **Rosiglitazone** ['Avandia'] : ニュージーランド市場から撤退

Suspension of Avandia (rosiglitazone) from New Zealand market

Media Release

通知日: 2011/02/17

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2011/Rosiglitazone.asp>

糖尿病薬 **rosiglitazone** の安全性レビューの結果、同薬の治療を受けた患者で心血管イベントのリスク上昇が認められたため、2011年4月29日にニュージーランド市場から撤退する予定である。

Medsafe のグループマネージャーである Stewart Jessamine 博士は、以下のように述べた：

- 現在ニュージーランドで販売されている rosiglitazone 含有医薬品は[‘Avandia’]一品目である。本医薬品はニュージーランドでは補助金適用外であり、現在服用中の患者は 100 人未満と推定される。
- [‘Avandia’]服用中の患者には、担当医と代替治療について話し合うため早急に面会の予約をするよう推奨する。担当医に相談せずに本薬の服用を中止しないこと。医師には、[‘Avandia’]治療を新規患者に対して開始しないこと、現在本薬を服用中の患者の治療を再検討することを要請する。
- 患者が代替療法に円滑に移行できるよう時間的猶予を与えるため、本薬の市場からの撤退は 2011 年 4 月 29 日まで実施しない。
- [‘Avandia’]を服用中の患者から問い合わせを受けた薬剤師は、本薬の服用を継続するよう勧め、担当医に助言を求めるよう指示すること。

Medsafe は医薬品有害反応委員会^A(MARC)と医薬品安全性監視センター^Bと共同で、2005 年より rosiglitazone の安全性をモニタリングしてきた。

2010 年 9 月に EMA が rosiglitazone 含有医薬品の販売を停止し、米国 FDA が大幅な使用制限を課した後、医薬品安全性問題に関する政府の諮問機関である MARC が、同薬のリスクベネフィットのレビューを開始した。

Jessamine 博士は、以下のように述べている：

- 安全性の懸念として、心臓に対して rosiglitazone が好ましくない作用を持つ可能性に重点を置いている。
- しかし、2 型糖尿病患者は糖尿病でない集団に比べて心臓の有害転帰を伴うリスクが高いことに注意することが重要である。糖尿病を治療しないと健康上重篤な転帰を生じることもある。

Medsafe は GlaxoSmithKlines 社に[‘Avandia’]の販売承認を取り消す決定を通知した。この措置は同じクラス他薬(pioglitazone など)には適応されない。

参考情報

* :同日付で、rosiglitazone[‘Avandia’]に関する Q&A、および医療従事者向けドクターレターが発行されている。

^A Medicines Adverse Reactions Committee

^B New Zealand Pharmacovigilance Centre

Q&A:

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2011/RosiglitazoneQandA.asp>

ドクターレター:

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2011/RosiglitazoneDHCPlatter.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.21 (2010/10/14), Vol.8 No.16 (2010/08/05), Vol.8 No.05 (2010/03/04)

【EU EMEA】Vol.8 No.21 (2010/10/14), Vol.8 No.17 (2010/08/19)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薬, 2型糖尿病治療薬〕

海外: 発売済(欧州などでは販売停止)

以上

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子