

医薬品安全性情報 Vol.9 No.07 (2011/03/31)

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)】

- 抗精神病薬:妊娠中の服用による新生児の異常な筋運動や離脱症状のリスク2
- Abacavir:心臓発作のリスク上昇に関する安全性レビューの更新情報4
- プロトンポンプ阻害薬(PPI):長期服用による低マグネシウム血症との関連.....6
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年1月)10

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

- Drug Safety Update Vol. 4, No. 7, 2011
 - Lenalidomide:血栓症および血栓塞栓症のリスク13
 - Omalizumab:動脈血栓症のリスク15

【カナダ Health Canada】

- Methylene blueの静注:セロトニン再取り込み阻害薬との併用によるセロトニン症候群との関連17

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.07 (03/31) R01

【 米 FDA 】

- 抗精神病薬:妊娠中の服用による新生児の異常な筋運動や離脱症状のリスク

Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns

Drug Safety Communication

通知日:2011/02/22

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>

(抜粋)

FDA は、抗精神病薬の全クラスについて、添付文書の「妊娠」の項を改訂したことを医療従事者に通知する。新たな添付文書には、妊娠第 3 三半期にこれらの医薬品による治療を受けた母親から出生した新生児における異常な筋運動(錐体外路徴候:EPS)および離脱症状のリスクについて、より多くの情報が記載されている。

抗精神病薬は、統合失調症や双極性障害など精神障害の症状の治療に用いられ、これらの障害を有する患者の日常活動が改善されることが示されている。よく知られている抗精神病薬の商品名としては[‘Haldol’], [‘Clozaril’], [‘Risperdal’], [‘Zyprexa’], [‘Seroquel’], [‘Abilify’], [‘Geodon’], [‘Invega’]などがある。

医療従事者は、抗精神病薬を妊婦に使用する際には新生児への影響に留意すべきである。患者は、抗精神病薬の服用を急に中止すると治療が著しく困難になる可能性があるため、妊娠した場合に担当の医療従事者に相談せず服薬を中止すべきではない。

新生児での EPS や離脱症状としては、激越、筋緊張の異常な亢進または低下、振戦、眠気、重度の呼吸困難、哺乳困難などがある。これらの症状が数時間から数日で軽減し、特に治療を要しない場合もあるが、長期入院を要する場合もある。

◇医療従事者向けの追加情報

- 抗精神病薬は胎盤を通過することを認識しておくこと。
- 妊娠第 3 三半期に抗精神病薬に曝露された新生児では、出生後に EPS および/または離脱症状のリスクがあることに留意すること。
- 妊娠中の抗精神病薬の服用に伴うベネフィットとリスクについて、患者に助言すること。
- EPS または離脱症状を呈している新生児に対しては、モニタリングを行うこと。数時間から数日で回復し、特に治療を要しない場合もあるが、長期入院を要する場合もある。
- 抗精神病薬に関連する有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること^A。

^A <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

◇データの要約

FDA の有害事象報告システム (Adverse Event Reporting System, AERS) データベースを 2008 年 10 月 29 日までの期間で検索し、すべての抗精神病薬に伴う新生児の EPS または離脱症状 69 症例を特定した。

報告された症状は、激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸困難、哺乳障害などであった。薬剤の血中濃度の記載はなく、これらのイベントが抗精神病薬の有害作用、あるいは退薬によるかは判断できなかった。症状発現時期の記載がある症例もあり、出生時から生後 1 カ月までとさまざまであった。症状の重症度はさまざまで、数時間から数日で回復し、特に治療を要しなかった場合もあるが、集中治療室での治療および長期入院を要した場合もある。新生児での離脱反応が疑われる場合に使用される治療薬としては、phenobarbital、ベンゾジアゼピン系薬などがある。

上記の症例の大半で、離脱症状との関連が知られている他薬 (抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系催眠薬、オピオイド系薬) の併用、未熟児、先天性奇形、妊娠中または周産期の併発症 (胎盤障害、妊娠高血圧腎症) など、抗精神病薬以外のリスク因子が存在していた。しかし、抗精神病薬のみが関連して新生児の EPS や離脱症状が発現することを示唆する症例もあった。

表: 抗精神病薬一覧

販売名	一般名	販売名	一般名
Abilify	aripiprazole	Saphris	asenapine
Clozaril	clozapine	Seroquel	quetiapine
FazaClo ODT	clozapine	Seroquel XR	quetiapine
Fanapt	iloperidone	Stelazine	trifluoperazine
Geodon	ziprasidone	Thorazine	chlorpromazine
Haldol	haloperidol	Zyprexa	olanzapine
Invega	paliperidone	Zyprexa Relprevv	olanzapine
Invega Sustenna	paliperidone	Zyprexa Zydis	olanzapine
Loxitane	loxapine	Symbyax	olanzapine and fluoxetine
Moban	molindone	(販売名なし)	fluphenazine
Navane	thiothixene	(販売名なし)	perphenazine
Orap	pimozide	(販売名なし)	perphenazine and amitriptyline
Risperdal	risperidone	(販売名なし)	prochlorperazine
Risperdal Consta	risperidone	(販売名なし)	thioridazine

Vol.9 (2011) No.07 (03/31) R02

【 米 FDA 】

• Abacavir: 心臓発作のリスク上昇に関する安全性レビューの更新情報

Safety Review update of Abacavir and possible increased risk of heart attack

Drug Safety Communication

通知日: 2011/03/01

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245164.htm>

(抜粋)

FDA は、abacavir と心臓発作のリスク上昇に関する進行中の安全性レビューについて、更新情報を一般に通知する。Abacavir は抗ウイルス薬であり、HIV-1 感染の治療に他の抗レトロウイルス薬と併用する。現在入手可能な abacavir 含有医薬品には[‘Ziagen’], [‘Trizivir’], [‘Epzicom’] などがある。

Abacavir による治療に伴う心臓発作のリスク上昇に関し、相反する情報がある。Abacavir に関するいくつかの観察研究および1つの無作為化比較試験(RCT)で、心臓発作(心筋梗塞)のリスク上昇が見られている。しかし、他の RCT および製薬企業の安全性データベースでは、心臓発作のリスク上昇は見られていない。

FDA は、abacavir を評価した 26 の無作為化臨床試験のメタアナリシスを行った。このメタアナリシスでは、abacavir の服用に伴う心筋梗塞のリスク上昇は示されなかった。医療従事者は、abacavir の添付文書にしたがって同薬の処方継続すべきである。患者は、担当の医療従事者に相談せずに abacavir の服用を中止すべきではない。

FDA は引き続き、新たな安全性情報を入手次第、一般に伝達する予定である。

◇医療従事者向けの追加情報

- Abacavir の処方 は引き続き添付文書にしたがって行うこと。
- Abacavir による治療が心筋梗塞のリスクを上昇させるかについては、相反するデータがあることを認識しておくこと。しかし、FDA が最近実施した 26 の無作為化試験のメタアナリシスでは、心筋梗塞の発現について abacavir 服用患者と非服用患者の間に統計的に有意な差は見られなかった。
- Abacavirに関連する有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること^A。

◇データの要約

FDA のメタアナリシスの主目的は、abacavir と心筋梗塞の関連を検討することであった。4つのデータベース[International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Intelos, Embase, Scopus]を用いて、無作為化による abacavir 治療群を含むすべての臨床試験に関する文献を検索した。FDA は、手作

^A <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

業でこれらの検索結果をレビューし、基準(成人対象の試験、サンプルサイズが 50 人以上、完了した試験であり、薬物動態試験およびアフリカでの試験を除く)を満たす RCT を特定した。主解析では試験ごとのデータの要約にもとづき、Mantel-Haenszel 法を用いてリスク差、オッズ比、95%信頼区間を求めた。解析の単位は患者数あたりのイベント数とし、試験を層別因子とした。3 群以上の試験については、abacavir 群と非 abacavir 群を比較した。

1996～2010 年に実施された 26 の RCT[うち 16 試験は製薬企業のデータベース、5 試験は AIDS 臨床試験グループ (ACTG)^B、5 試験は大学病院から]のデータを、FDA のメタアナリシスの対象とした。Abacavir を含む抗レトロウイルス薬治療 (abacavir 群) と abacavir を含まない抗レトロウイルス薬治療 (非 abacavir 群) に無作為に割り付けられた 9,868 人で、心筋梗塞に関する評価項目が報告されていた。心筋梗塞イベントは計 46 件報告され、内訳は abacavir 群 5,028 人中で 24 件、非 abacavir 群 4,840 人中で 22 件であった。心筋梗塞と abacavir 群との間に統計的に有意な関連は検出されなかった [Mantel-Haenszel 法によるオッズ比 1.02, 95%CI [0.56～1.84]]^{*1}。

関連情報

・FDA の abacavir [‘Ziagen’] および abacavir 含有医薬品の関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094302.htm>

参考情報

*1: FDA のメタアナリシスの詳細については、次の URL を参照。

<http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/42436.htm>

<http://www.retroconference.org/2011/PDFs/808.pdf>

© Abacavir [アバカビル, Abacavir Sulfate, アバカビル硫酸塩 (JAN), 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

^B AIDS Clinical Trials Group

Vol.9 (2011) No.07 (03/31) R03

【 米 FDA 】

● プロトンポンプ阻害薬(PPI) : 長期服用による低マグネシウム血症との関連

Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs)

Drug Safety Communication

通知日 : 2011/03/02

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>

(抜粋)

FDA は、プロトンポンプ阻害薬(PPI) 処方箋薬の長期服用 (ほとんどの場合 1 年以上) が、血清中マグネシウム濃度低下 (低マグネシウム血症) を引き起こす可能性があることについて、一般に通知する*¹。レビューした症例の約 4 分の 1 では、マグネシウム補充のみでは低マグネシウム血症が改善せず、PPI の服用中止が必要となった。

PPI には胃酸の量を減少させる作用があり、胃食道逆流性疾患 (GERD)、胃や小腸の潰瘍、食道の炎症といった症状の治療に使用されている。2009 年に米国では、約 2,100 万人の患者が外来薬局で PPI 処方の調剤を受けた。PPI 処方箋薬を服用する患者の平均服用期間は約 180 日 (6 カ月) である。

PPI 処方箋薬には、esomeprazole magnesium [‘Nexium’], dexlansoprazole [‘Dexilant’], omeprazole [‘Prilosec’], omeprazole/炭酸水素ナトリウム合剤 [‘Zegerid’], lansoprazole [‘Prevacid’], pantoprazole sodium [‘Protonix’], rabeprazole sodium [‘AcipHex’] 等がある。また、[‘Vimovo’] は PPI を含有する合剤 (esomeprazole magnesium/naproxen) の処方箋薬である。PPI の OTC 薬には、omeprazole [‘Prilosec OTC’], omeprazole/炭酸水素ナトリウム合剤 [‘Zegerid OTC’], lansoprazole [‘Prevacid 24HR’] 等がある。

PPI 処方箋薬とは異なり、PPI の OTC 薬は低用量で市販されており、その用法は 1 回 14 日間を年 3 回以下に限定している。FDA は、PPI の OTC 薬は添付文書の指示にしたがって服用すれば、低マグネシウム血症のリスクはほとんどないと考えている。

血清中マグネシウム濃度の低下は、筋痙縮 (テタニー)、不規則な心拍 (不整脈)、痙攣等の重篤な有害事象に至ることがある。ただし、これらの症状が患者に必ず見られる訳ではない。低マグネシウム血症の治療には、一般にマグネシウム補充が必要となる。PPI を服用中の患者が低マグネシウム血症を起こした場合の治療には、PPI の服用中止も必要となることがある。

医療従事者は、PPI を長期服用することが予測される患者、および PPI を digoxin、利尿薬または低マグネシウム血症を引き起こす可能性がある薬剤と併用する患者では、PPI 処方箋薬による治療を開始する前に、血清中マグネシウム濃度の測定を検討すべきである。強心薬の digoxin を使用中の患者では、マグネシウム濃度低下により重篤な副作用が起こる可能性が高まるため、治療

開始前のマグネシウム濃度測定が特に重要である。医療従事者は、これらの患者で定期的なマグネシウム濃度測定を検討すべきである。

全PPI処方箋薬の添付文書の「警告および使用上の注意」に、PPIによる血清中マグネシウム濃度低下のリスクに関する情報を追加する予定である^A。

◇患者向け追加情報

- ・PPI を服用中に、心拍数や心拍リズムの異常、あるいは頻脈、動悸、筋痙縮、振戦、痙攣等の症状が現れた場合は、直ちに治療を受けること。小児では、心拍異常は、疲労感、胃腸の不調、浮動性めまい、朦朧状態を引き起こすことがある。
- ・以前に血中マグネシウム濃度が低いと言われたことがある場合や、digoxin、利尿薬、または低マグネシウム血症を引き起こす可能性がある薬剤を使用している場合は、担当の医療従事者に伝えること。

◇医療従事者向けの追加情報

- ・低マグネシウム血症は、ループ利尿薬 (furosemide, bumetanide, torsemide, ethacrynic acid) でも、チアジド系利尿薬 (chlorothiazide, hydrochlorothiazide, indapamide, metolazone) でも起こることがある。これらの薬剤は、単剤使用時、あるいは他の降圧薬 (例: β 遮断薬、アンジオテンシン受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬) との併用時に低マグネシウム血症を引き起こすことがある。
- ・患者に対し、PPI 服用中に不整脈、テタニー、振戦、痙攣が起きた場合は、直ちに医療従事者による治療を受けるよう助言すること。これらは低マグネシウム血症の徴候の可能性はある。
- ・臨床的に低マグネシウム血症の症状や徴候がある患者では特に、原因の1つとしてPPIを検討すること。
- ・PPI の OTC 薬を、消費者が自分の判断で、または医療従事者の助言にしたがって、添付文書の指示を超える期間で服用している可能性があることを認識すること。これは適応外使用とみなされる。患者に PPI の OTC 薬の長期服用を助言する場合、医療従事者は低マグネシウム血症のリスクを患者に伝えること。

◇データの概要

FDA は、PPI 長期服用患者での低マグネシウム血症について、AERS (有害事象報告システム)、医学文献、および PSUR (定期的安全性最新報告書) からの症例報告をレビューした。本レビューは、AERS の 38 例と文献報告の 23 例 (AERS で特定した症例が 8 例以上含まれている) に焦点を絞って行った¹⁻⁸⁾。AERS 症例では、利尿薬を使用中の患者を除外した。文献で報告された症例は、利尿薬を使用中で、(a)利尿薬を変更しても血清中マグネシウム濃度に改善が見られなかった症

^A PPI の OTC 薬については、添付文書の変更は行われない予定である。

例, および(b)PPI の服用中止の記録と同時に血清中マグネシウム濃度の増加が見られた症例であった。FDA のレビューでは, 低マグネシウム血症が関係する重篤な有害事象とPPIの長期服用との関連性が示唆された。しかしながら, 低マグネシウム血症については認識不足により過少報告される傾向があるため, 得られたデータは, PPI 療法による低マグネシウム血症の発生率を求めるには不十分であった。

低マグネシウム血症は, PPI を 3 カ月以上服用中の成人患者で報告されているが, 大半の症例は 1 年の治療の後に発生していた。これらの症例の約 4 分の 1 は, マグネシウム補充に加え PPI の服用中止を必要とした。一部の症例には, positive dechallenge (PPI 服用中止による低マグネシウム血症からの回復)と, positive rechallenge (PPI 服用再開による低マグネシウム血症の再発)の記載があった。PPI 服用中止後にマグネシウム濃度が正常化するのに要した期間の中央値は 1 週間であった。PPI 服用再開後に低マグネシウム血症が再発した期間の中央値は 2 週間であった。レビューした症例の大半で, 患者は低マグネシウム血症の治療後に PPI の服用を中止していた。

Positive dechallenge の症例として 63 歳の女性患者と 67 歳の男性患者の例を示す。両者はそれぞれ PPI を 6 年間と 11 年間服用していた。どちらの患者も痙攣と低マグネシウム血症を呈した。二人ともマグネシウムの静脈内補充により低マグネシウム血症が部分的に改善したが, 症状の持続とマグネシウム喪失を阻止するためには PPI の服用中止が必要であった。

臨床的に重篤な有害事象は, 低マグネシウム血症でよく報告される徴候・症状と一致していたが, これらは低カルシウム血症で報告される徴候・症状と類似している。重篤な事象には, テタニー, 痙攣, 振戦, 手足痙攣, 心房細動, 上室性頻拍, 異常な QT 間隔が含まれていた。低マグネシウム血症は副甲状腺ホルモンの分泌障害も引き起こし, さらに低カルシウム血症に至る可能性がある。包括的な臨床検査データが得られた症例では, 大半の患者が低カルシウム血症を併発していたが, 副甲状腺ホルモン濃度は正常であった。したがって, これらの所見により, 主要な原因が低マグネシウム血症であることを確認できる。

PPI の長期服用と関連して低マグネシウム血症が発生する機序は不明であるが, PPI の長期服用は, マグネシウム腸管吸収の変化と関連する可能性がある⁵⁾。

文 献

- 1) Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesium induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med* (2009). 151(10); 755-756.
- 2) Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clinical Endocrinology* (2008). 69; 338-341.
- 3) Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *NEJM*. October 26, 2006. 355;17:1,834-1,836.
- 4) Hoorn EJ, MD, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*. February 25 2010. (epub).
- 5) Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors—a review. *Neth J Med* (2009). 67(5);169-172.
- 6) Metz DC, Sostek MB, Ruszniewski P, Forsmark CE, et al. Effects of esomeprazole on acid output in

patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Am J Gastroenterol.* (2007). 102(12); 2648-2654.

- 7) Shabajee N, Lamb E, Sturgess I, Sumathipala R. Omeprazole and refractory hypomagnesemia. *BMJ* (2008); 337; 173-175.
- 8) Mackay JD and Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJ Med* 2010; 103:387-395.

参考情報

※1: 本件に関する Safety Information が同日付で公表されている。

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【オランダ Lareb】Vol.8 No.15 (2010/07/22), 【NZ MEDSAFE】Vol.8 No.15 (2010/07/22)

◎Esomeprazole〔エソメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:申請中(2011/01/07 現在)
海外:発売済

◎Dexlansoprazole〔デクスランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:Phase II (2011 年 3 月現在) 海外:発売済

◎Omeprazole〔オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:発売済 海外:発売済

◎Lansoprazole〔ランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:発売済 海外:発売済

◎Pantoprazole〔パントプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕海外:発売済

◎Rabeprazole〔ラベプラゾール, Sodium Rabeprazole, ラベプラゾールナトリウム(JAN)
プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:発売済 海外:発売済

※国内においては, プロトンポンプ阻害薬の 3 成分(オメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾールナトリウム)は, 処方せん医薬品のみである。

Vol.9 (2011) No.07 (03/31) R04

【 米 FDA 】

• **FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要 (2011 年 1 月)**

2011 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—January

FDA MedWatch

通知日 : 2011/02/17

<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

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Carbatrol (carbamazepine) Extended-Release Capsules		○		○		MG
EES (erythromycin ethylsuccinate) Granules for Oral Suspension		○	○	○	○	
Ery-Ped (erythromycin ethylsuccinate) Liquids		○	○	○	○	
PCE (erythromycin particles in tablets) Dispertab Tablet		○	○	○	○	
Gelnique (oxybutynin chloride) 10% gel		○	○			
Uloric (febuxostat tablets)		○		○	○	
Zithromax (azithromycin) tablet, single-dose packet, IV for injection, and oral suspension		○	○		○	
Actonel (risedronate sodium) tablets			○	○		MG
* <i>Bisphosphonates Class Label Change</i>						
Actonel with Calcium (risedronate sodium with calcium carbonate tablets, USP)			○	○		MG
* <i>Bisphosphonates Class Label Change</i>						

^A 詳細版は FDA の表示改訂サイト (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm240075.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
Atelvia (risedronate sodium) delayed-release tablets <i>* Bisphosphonates Class Label Change</i>			○	○		MG
Boniva (ibandronate sodium) tablets <i>* Bisphosphonates Class Label Change</i>			○	○		MG
Coreg (carvedilol) Tablets Coreg CR (carvedilol phosphate) Extended Release Capsules			○	○		PCI
Cyklokapron (tranexamic acid) Injection			○			
Folotyn (pralatrexate) Injection			○	○		PPI
Fosamax (alendronate sodium) tablets and oral solution <i>* Bisphosphonates Class Label Change</i>			○	○		MG
Fosamax Plus D (alendronate sodium/cholecalciferol) tablets <i>* Bisphosphonates Class Label Change</i>			○	○		MG
Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) powder			○	○	○	
Oxytrol (oxybutynin transdermal system)			○	○		
Prilosec (omeprazole) Delayed-Release Capsules, Prilosec (omeprazole magnesium) For Delayed Release Oral Suspension			○	○		
Reclast (zoledronic acid) Injection <i>* Bisphosphonates Class Label Change</i>			○	○		MG
Rituxan (rituximab)			○	○		
Sanctura (trospium chloride) tablets			○	○		
Sanctura XR (trospium chloride extended release capsules)			○	○		
Tasigna (nilotinib) Capsules			○	○		
Tessalon (benzonatate) Perles and Capsules			○	○	○	
Trelstar (triptorelin palmoate) Trelstar (triptorelin palmoate) Depot			○	○		
Viagra (sildenafil citrate) Tablets			○		○	
ZOLADEX (goserelin acetate) implant, 3.6 mg ZOLADEX (goserelin acetate) implant, 10.8 mg			○	○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Eligard (leuprolide acetate) for Injectable Suspension				○		
Famvir (famciclovir) Tablets				○		
Multaq (dronedarone hydrochloride) Tablets				○		
Lupron (leuprolide acetate) Injection				○		
Lupron Depot (leuprolide acetate for depot suspension)				○		
Vantas (histrelin acetate) Subcutaneous Implant				○		
Viadur (leuprolide acetate implant)				○		
Advicor (niacin extended release/lovastatin) Tablets					○	
Agrylin (anagrelide hydrochloride) Capsules					○	
Astepro (azelastine hydrochloride) Nasal Spray					○	
Lotrel (amlodipine besylate/benazapril hydrochloride) Capsules					○	
Pristiq (desvenlafaxine) Extended-Release Tablet					○	
Synarel (nafarelin acetate) Nasal Solution 2mg/mL					○	
Advair Diskus (fluticasone propionate and salmeterol xinafoate inhalation powder)						MG
Advair HFA (fluticasone propionate and salmeterol xinafoate) Inhalation Aerosol						MG
Dilantin (phenytoin)						MG
Viramune (nevirapine) tablets and oral suspension						MG

参考情報

*** Bisphosphonates Class Label Change** : 表中のビスホスホネート系薬クラスに関する表示改訂。警告と使用上の注意の項に、非定型的な大腿骨転子下骨折および大腿骨幹部骨折に関する記載が追加され、 Medication Guide が作成された。

【 EU EMEA 】

該当情報なし

Vol.9 (2011) No.07 (03/31) R05

【 英 MHRA 】

• **Lenalidomide:** 血栓症および血栓塞栓症のリスク

Lenalidomide: risk of thrombosis and thromboembolism

Drug Safety Update Vol. 4, No. 7, 2011

通知日: 2011/02/10

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con108718.pdf>

多発性骨髄腫の治療のために lenalidomide を服用する患者については、動脈および静脈血栓塞栓症の徴候を詳細にモニターすべきである。改善可能な血栓塞栓症のリスク因子は可能な限り改善を図り、適切な血栓症予防薬の使用を検討すべきである。血栓塞栓症を起こした患者では、lenalidomide による治療を中断し、抗凝固療法を開始しなければならない。



Lenalidomide[‘Revlimid▼^{*1}’]は、過去に少なくとも 1 回他の治療を受けたことのある多発性骨髄腫患者に対して dexamethasone との併用で承認されている。Lenalidomide は thalidomide に類似の免疫調節薬で、抗腫瘍、抗血管新生、および抗赤血球造血の作用がある。

多発性骨髄腫自体が血栓塞栓症併発のリスク因子である。臨床試験や有害反応の事例報告のエビデンスにより、lenalidomide は、多発性骨髄腫の患者において心筋梗塞や脳血管発作などの静脈および動脈血栓塞栓症のリスクをさらに上昇させる可能性があることが示唆されている。

◇臨床試験データ

下表には、過去に治療歴のある再発性または難治性の多発性骨髄腫成人患者(704 人)について、2 つの多施設・無作為化二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験での種々の有害反応の発生率を示した。これらの試験では、lenalidomide と dexamethasone の併用を、dexamethasone 単独と比較した。有効性の主要エンドポイントは、いずれの試験でも多発性骨髄腫の無増悪期間であった。治療期間の中央値は、lenalidomide/dexamethasone 併用群では 44.0 週(範囲 0.1~161.7 週)、dexamethasone 単独群では 23.1 週(範囲 0.3~124.0 週)であった。

表

	lenalidomide と dexamethasone の併用	dexamethasone 単独 (対照)
心筋梗塞	1.98%	0.57%
脳血管イベント	3.4%	1.7%
深部静脈血栓症	9.1%	4.3%
肺塞栓症	4.0%	0.9%

◇有害反応の事例報告

2009 年 12 月 26 日までに、世界中から計 493 例の動脈血栓塞栓症の報告が lenalidomide の製造業者に寄せられた。これらのレビューにより、大多数が心臓イベント(主に心筋梗塞で 319 例, 65%)の報告であったことがわかった。一過性脳虚血発作を含む脳血管イベントは 17%で報告された。動脈血栓塞栓症の総報告率は 0.5%と推定されたが、未報告の事例を考慮すると真の報告率はこれより高いと考えられる。

製造業者はまた、同日までに 1,079 例の静脈血栓塞栓症の報告を受けた。これらは主に深部静脈血栓症の報告であり、肺塞栓症を伴う場合もあった。

MHRA は、英国 Yellow Card Scheme を通して lenalidomide の使用に関連して比較的小数例の血栓症と血栓塞栓症の報告を受けている。2010 年 12 月 7 日までに、心筋梗塞 2 例と脳卒中 2 例の報告があった。静脈血栓塞栓症に関しては、肺塞栓症が 8 例、深部静脈血栓症が 4 例、詳細不明の血栓症が 2 例であった。

◇血栓予防薬

動脈血栓塞栓症もしくは静脈血栓塞栓症を発症した患者の大部分(それぞれ 60%以上, 80%以上)は、多発性骨髄腫以外の血栓症リスク因子の存在が明らかにされていたにもかかわらず、血栓予防薬の使用記録がない。重要なことであるが、lenalidomide を使用する患者での血栓塞栓症の発症やそれに起因する死亡には予防可能な場合もあると考えられる。

◇医療従事者に対する助言

- ・多発性骨髄腫の治療のために lenalidomide を服用する患者については、動脈および静脈血栓塞栓症の徴候について詳細にモニターすべきである。
- ・改善可能な血栓塞栓症リスク因子は可能な限り改善を図るべきである(例えば、禁煙、高血圧や高脂血症の管理)。
- ・Lenalidomide 治療の期間中、血栓塞栓症のリスクを上昇させる可能性のあるエストロゲンや赤血球造血因子などの薬剤は注意深く使用すべきである。
- ・Lenalidomide 治療の期間中、それぞれの患者についてリスクとベネフィットのバランスを注意深

く評価した上で、適切な血栓予防薬の使用を検討すべきである。特に血栓症のリスク因子を複数有する患者については、これを検討すべきである。

- ・血栓塞栓症を起こした患者では lenalidomide による治療を中断し、抗凝固療法を開始しなければならない。抗凝固療法により患者の容態が安定し、血栓塞栓症の併発が抑えられた場合には、リスクとベネフィットの再評価の後、当初の用量での lenalidomide の投与を再開してもよい。その場合、lenalidomide 治療期間中は、抗凝固療法を継続すべきである。

参考情報

*1: ▼ (black triangle) 医薬品は、MHRA と CHM が集中的な安全性モニタリングを行っている新規承認の医薬品である。

◎Lenalidomide〔レナリドミド, Lenalidomide Hydrate, レナリドミド水和物 (JAN), 多発性骨髄腫治療薬, 5q 欠失を伴う骨髄異形成症候群治療薬〕国内: 発売済, 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.07 (03/31) R06

【英 MHRA】

・Omalizumab: 動脈血栓症のリスク

Omalizumab: potential risk of arterial thrombotic events

Drug Safety Update Vol. 4, No. 7, 2011

通知日: 2011/02/10

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con108718.pdf>

Omalizumab の使用は、動脈血栓症のリスク上昇と関連する可能性がある。医師は血栓性有害反応に注意し、血栓症が発生した場合には直ちに Yellow Card Scheme を通じて MHRA に報告すること。



Omalizumab〔‘Xolair▼^{*1}’〕は、免疫グロブリン E を阻害するモノクローナル抗体医薬品であり、標準治療が奏効しなかった患者 (6 歳以上) における重度で持続性のアレルギー性喘息の治療を適応として認可されている。Omalizumab は通常、2～4 週間ごとに皮下注射される。

◇Omalizumab 使用に伴う動脈血栓症

比較臨床試験や進行中の観察研究 (EXCELS^A) (未公表) ではomalizumabの使用に関連した

^AEXCELS 研究: A Study of Xolair to Evaluate Effectiveness and Long-Term Safety in Patients With Moderate to Severe Asthma

動脈血栓症発生率の不均衡が観察されたが、この結果は 95%の水準では統計的に有意ではなかった。動脈血栓症には、脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、不安定狭心症、および心血管死(原因不明の死亡を含む)が含まれる。

EXCELS 研究は進行中の観察研究であり、約 5,000 人の omalizumab 投与患者と約 2,500 人の対照患者を対象とする。本研究は、中等度～重度の喘息患者での 5 年間の追跡調査により、omalizumab の臨床的な有効性と長期使用の安全性を評価することを目的としている。

表は、EXCELS 研究および比較臨床試験からの中間データをまとめたものである。

表

	動脈血栓症(1000 人・年あたり)		ハザード比 [95%信頼区間]
	Omalizumab 投与群	対照群	
EXCELS 研究	5.59 (79/14140)	3.71 (31/8366)	1.11[0.70～1.76] (調整済*)
比較臨床試験	6.29 (17/2703)	3.42 (6/1755)	1.86[0.73～4.72] (未調整)

*ベースラインでの心血管系リスク因子で調整

参考情報

*1: ▼ (black triangle) 医薬品は、MHRA と CHM が集中的な安全性モニタリングを行っている新規承認の医薬品である。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】 Vol.7 No.18 (2009/09/03)

◎Omalizumab〔オマリズマブ, Omalizumab (Genetical Recombination), オマリズマブ(遺伝子組換え) (JAN), 抗 IgE モノクローナル抗体, 気管支喘息治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.9 (2011) No.07 (03/31) R07

【カナダ Health Canada】

- **Methylene blueの静注:セロトニン再取り込み阻害薬との併用によるセロトニン症候群との関連**
Association with serotonin toxicity with methylene blue injectable in combination with serotonin reuptake inhibitors

Notice to Hospitals

通知日:2011/02/16

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2011/methylene_blue-bleu_nth-aah-eng.pdf

Health Canadaは、セロトニン再取り込み阻害作用のある医薬品 (SSRI^Aなど)を使用している患者で、methylene blueの静注と関連したセロトニン症候群の発現症例が報告および公表されていることを医療従事者に情報提供する。セロトニン症候群は、激越、発汗や筋緊張亢進(38 度以上の発熱を伴う)、および振戦、反射亢進やクローヌス(自発的、誘発的または眼性)などの症状を伴っていた。

Health Canada は、注射用 methylene blue 製品の製造販売承認取得者と協力して、カナダのこの薬剤に関する処方情報を改訂して以下の記載を追加する予定である。

- セロトニン再取り込み阻害作用のある医薬品を使用中の患者において、methylene blue を静注した場合にセロトニン症候群の発現が報告されている。
- セロトニン再取り込み阻害作用のある医薬品を使用している場合は、注射用 methylene blue を使用する前にそれらの医薬品の使用を中止し、少なくとも半減期の4～5倍に相当するウォッシュアウト期間を確保できるように慎重に検討する必要がある。

最近の研究により、methylene blue はモノアミンオキシダーゼ阻害薬に類似した構造上の特性を有することが明らかになった。モノアミンオキシダーゼ阻害薬は、セロトニン再取り込み阻害作用のある医薬品と併用した場合にセロトニン症候群を起こすことが知られている。SSRI や他のセロトニン再取り込み阻害作用のある医薬品 (duloxetine, venlafaxine, clomipramine など)を使用中の患者で、methylene blue を 1 mg/kg の低濃度で静注した場合に、セロトニン症候群の発現が報告されている。これらの症例のうち数例では、集中治療室への入院を必要とした。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.10 (2009/05/14)

^A SSRI:選択的セロトニン再取り込み阻害薬

◎Methylthioninium Chloride〔メチルチオニウム塩化物, Methylene Blue (USAN), メトヘモグロビン血症治療薬(解毒剤)] 海外: 発売済

※Methylthioninium chloride は国内で医薬品として販売されていないが, 急性中毒によるメトヘモグロビン血症の還元, 副甲状腺手術の際の副甲状腺の染色剤として使用されている。

【豪 TGA】

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