医薬品安全性情報 Vol.9 No.24（2011/11/24）

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）】

- Linezolid［‘Zyvox’］:セロトニン作動性向精神薬との薬物相互作用に関する更新情報 2
- Methylene blue:セロトニン作動性向精神薬との薬物相互作用に関する更新情報 4
- Varenicline［‘Chantix’］:精神神経系有害事象のリスク 6
- Bevacizumab［‘Avastin’］:FDA長官による乳癌適応取り消しの決定 10
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2011 年 9 月） 11

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

- Morbidity and Mortality Weekly Report September 2
  - 米国の診療所での 14 歳以下の患者への抗生物質処方率 ― 1993～1994 年から 2007～2008 年 13

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- アンジオテンシンII受容体拮抗薬:ベネフィットがリスクを上回るとEMAが結論 15
- 2007 年以前に完了した小児での臨床研究のデータベースをEMAが公開.....17

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Dabigatran［‘Pradaxa’］:出血のリスク.....18
- オーストラリアにおける 2010 年の医薬品有害反応報告の統計 20

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.24（11/24）R01

【 米FDA 】

• Linezolid［‘Zyvox’］:セロトニン作動性向精神薬との薬物相互作用に関する更新情報

Updated information about the drug interaction between linezolid（Zyvox） and serotonergic psychiatric medications

Drug Safety Communication

通知日:2011/10/20

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276251.htm

この更新記事は，2011年7月26日付FDA Drug Safety Communication*1の続報である。

FDAは，linezolid［‘Zyvox’］に関連したセロトニン症候群の報告について追加情報を通知する。セロトニン作動性の向精神薬のすべてが，linezolidとの併用によりセロトニン症候群を等しく引き起こすわけではない。FDAの有害事象報告システム（Adverse Event Reporting System:AERS）に報告されたlinezolid関連のセロトニン症候群のほとんどは，特定のセロトニン作動薬，すなわち選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）またはセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）を併用している患者に発生していた**（表1）**。セロトニン作動性の弱い他の向精神薬を使用している患者がlinezolidを使用した場合に，同程度のセロトニン症候群のリスクがあるかどうか，現時点では不明である**（表2）**。

FDAは，新たな情報が得られ次第，更新情報を通知する予定である。

表1:Linezolid使用に伴うセロトニン症候群（AERS報告症例）に関連するセロトニン作動性の向精神薬

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）

一般名	商品名
Paroxetine	Paxil, Paxil CR
Fluvoxamine	Luvox, Luvox CR
Fluoxetine	Prozac, Symbyax
Sertraline	Zoloft
Citalopram	Celexa
Escitalopram	Lexapro
Vilazodone☆	Viibryd

☆FDAは現時点でvilazodoneに関連したセロトニン症候群の症例報告を受けていないが，薬理学上vilazodoneはSSRIに分類されるため，SSRIと同程度のリスクを有すると考えられる。

セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）

一般名	商品名
Venlafaxine	Effexor, Effexor XR
Desvenlafaxine	Pristiq
Duloxetine	Cymbalta

表2：セロトニン作動性の程度が異なる他の向精神薬
（linezolidとの併用でのセロトニン症候群のリスクは不明）

三環系抗うつ薬（TCA）

一般名	商品名
Clomipramine	Anafranil
Amitriptyline	Amitid, Amitril, Elavil, Endep, Etrafon, Limbitrol, Triavil
Desipramine	Norpramin, Pertofrane
Imipramine	Tofranil, Tofranil PM, Janimine, Pramine, Presamine
Nortriptyline	Pamelor, Aventyl hydrochloride
Protriptyline	Vivactil
Doxepin	Sinequan, Zonalon, Silenor
Trimipramine	Surmontil

モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）

一般名	商品名
Isocarboxazid	Marplan
Phenelzine	Nardil
Transdermal selegiline	Emsam
Tranylcypromine	Parnate

その他の向精神薬

一般名	商品名
Amoxapine	Asendin
Maprotiline	Ludiomil
Nefazodone	Serzone
Trazodone	Desyrel, Oleptro, Trialodine
Bupropion	Wellbutrin, Wellbutrin SR, Wellbutrin XL, Aplenzin
Buspirone	Buspar
Mirtazapine	Remeron, Remeron Soltab

関連情報

・FDAのlinezolid関連情報サイト：
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm101503.htm

参考情報

＊1：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.18（2011/09/01）を参照

薬剤情報

◎Linezolid〔リネゾリド，オキサゾリジノン系合成抗菌薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.9（2011） No.24（11/24）R02

【 米 FDA 】

• Methylene blue：セロトニン作動性向精神薬との薬物相互作用に関する更新情報

Updated information about the drug interaction between methylene blue（methylthioninium chloride）and serotonergic psychiatric medications

Drug Safety Communication

通知日：2011/10/20

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276119.htm

この更新記事は，2011年7月26日付のFDA Drug Safety Communication*1の続報である。

FDAは，methylene blueに関連したセロトニン症候群の報告について追加情報を通知する。FDAの有害事象報告システム（Adverse Event Reporting System：AERS）に報告された症例の中で，セロトニン作動性の向精神薬とmethylene blueを併用した患者で発生したセロトニン症候群のほとんどは，副甲状腺手術と関連して発生していた。副甲状腺手術では可視化剤としてmethylene blueの静脈内投与が行われ，用量は1 mg/kg～8 mg/kgであった。

Methylene blueは現時点でFDA承認薬ではなく，またさまざまな状況下での使用データが少ないため，セロトニン作動性向精神薬の使用患者にmethylene blueを他の経路（例えば経口投与，局所注入など）で投与した場合や，1 mg/kg未満を静脈内投与した場合のセロトニン症候群のリスクは不明である。

さらに，セロトニン作動性向精神薬のすべてが，methylene blueとの併用により等しくセロトニン症候群を引き起こすわけではない。Methylene blueに伴うセロトニン症候群は，特定のセロトニン作動薬，すなわち選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI），セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI），またはclomipramineを服用している患者に発生していた**（表1）**。セロトニン作動性の弱い他の向精神薬を使用している患者にmethylene blueを静脈内投与した場合でも同程度のリスクがあるか，現時点では不明である**（表2）**。

FDAは，新たな情報が得られ次第，更新情報を通知する予定である。

表1：Methylene blue使用に伴うセロトニン症候群（AERS報告症例）に関連するセロトニン作動性の向精神薬

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）

一般名	商品名
Paroxetine	Paxil, Paxil CR
Fluvoxamine	Luvox, Luvox CR
Fluoxetine	Prozac, Symbyax
Sertraline	Zoloft
Citalopram	Celexa
Escitalopram	Lexapro
Vilazodone☆	Viibryd

☆FDAは現時点でvilazodoneに関連したセロトニン症候群の症例報告を受けていないが，薬理学上vilazodoneはSSRIに分類されるため，SSRIと同程度のリスクを有すると考えられる。

セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）

一般名	商品名
Venlafaxine	Effexor, Effexor XR
Desvenlafaxine	Pristiq
Duloxetine	Cymbalta

三環系抗うつ薬（TCA）

一般名	商品名
Clomipramine	Anafranil

表2：セロトニン作動性の程度が異なる他の向精神薬
（methylene blueとの併用でのセロトニン症候群のリスクは不明）

三環系抗うつ薬（TCA）

一般名	商品名
Amitriptyline	Amitid, Amitril, Elavil, Endep, Etrafon, Limbitrol, Triavil
Desipramine	Norpramin, Pertofrane
Imipramine	Tofranil, Tofranil PM, Janimine, Pramine, Presamine
Nortriptyline	Pamelor, Aventyl hydrochloride
Protriptyline	Vivactil
Doxepin	Sinequan, Zonalon, Silenor
Trimipramine	Surmontil

モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）

一般名	商品名
Isocarboxazid	Marplan
Phenelzine	Nardil
Transdermal selegiline	Emsam
Tranylcypromine	Parnate

その他の向精神薬

一般名	商品名
Amoxapine	Asendin
Maprotiline	Ludiomil
Nefazodone	Serzone
Trazodone	Desyrel, Oleptro, Trialodine
Bupropion	Wellbutrin, Wellbutrin SR, Wellbutrin XL, Aplenzin
Buspirone	Buspar
Mirtazapine	Remeron, Remeron Soltab

参考情報

＊1：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.18（2011/09/01）を参照

薬剤情報

◎Methylthioninium Chloride〔メチルチオニニウム塩化物，Methylene Blue（BAN, USP），メトヘモグロビン血症治療薬（解毒薬）〕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，メトヘモグロビン血症治療に用いられている。

Vol.9（2011） No.24（11/24）R03

【 米FDA 】

• Varenicline［‘Chantix’］:精神神経系有害事象のリスク

Safety review update of Chantix（varenicline） and risk of neuropsychiatric adverse events

Drug Safety Communication

通知日:2011/10/24

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276737.htm

FDAは，禁煙補助薬varenicline［‘Chantix’］に伴う精神神経系有害事象のリスクを評価したFDA主導の2つの疫学研究から得られた結果をレビューした。

いずれの研究も，［‘Chantix’］とニコチン置換療法（nicotine replacement therapy:NRT，例えばNicoDermパッチなど）との間に，精神神経系疾患による入院に関してリスク差はみられなかった。しかしながら，両研究とも，入院に至った精神神経系事象のみを評価したこと，まれな有害事象を見出すには症例数が不十分であったことなど，試験デザインにいくつかの限界があった（下記「データの要約」参照）。これら2つの研究では，入院に至る精神神経系事象のリスクに上昇はみられなかったが，［‘Chantix’］に伴う他の精神神経系事象のリスク上昇を否定してはいない。

医療従事者と患者は，医師向けの添付文書と患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）に記載された推奨を今後も遵守し，［‘Chantix’］の処方時あるいは使用時に精神神経症状の有無をモニターすべきである。FDAは，現時点で入手可能なデータを評価した結果，［‘Chantix’］のベネフィットはリスクを上回っており，［‘Chantix’］の添付文書に現在記載されている警告は適切であると引き続き考えている。

［‘Chantix’］に伴う重篤な精神神経系事象のリスクは，現在，医師向けの添付文書の「枠組み警告」および「警告および使用上の注意」と，患者向け医薬品ガイドで強調されている。重篤な精神神経系事象とは，行動の変化，敵意，激越，抑うつ気分，自殺念慮，自殺行為などである。これらの警告は，［‘Chantix’］の使用中および使用後に気分や行動の変化がみられたという市販後報告にもとづいている〔2008年と2009年の公衆衛生勧告（Public Health Advisory）を参照*1〕。

FDAは，［‘Chantix’］の精神神経系有害事象のリスク評価を現在も継続している。［‘Chantix’］の製造業者であるPfizer社は，精神神経系有害事象をアウトカムとして［‘Chantix’］を評価するための大規模な安全性臨床試験を実施中であり，結果は2017年に得られる見込みである。

…… Varenicline［‘Chantix’］について ……

・成人の禁煙を補助するために用いられる処方箋薬。
・プラセボに比べ，禁煙を1年間持続する可能性を高める。
・喫煙によるニコチンが脳に及ぼす作用を阻害する[1)]。
・2006年5月に承認されてから2011年7月までに，米国の院外薬局で［‘Chantix’］の処方約2,180万件が調剤され，約890万人の患者が［‘Chantix’］を受け取った[2)]。

……

◇医療従事者への追加情報

・医療従事者は，［‘Chantix’］を処方する際に，添付文書に記載された推奨に今後も従うこと。
・［‘Chantix’］使用患者で，うつ病，自殺念慮，自殺企図，自殺既遂などの重篤な精神神経系有害事象が報告されている。
・医療従事者は［‘Chantix’］による治療を開始する前に，患者に精神疾患，特にうつ病の既往について尋ねるべきである。
・［‘Chantix’］の使用中または使用中止直後に，その患者には通常みられない激越，敵意，抑うつ気分，行動や思考の変化が現れた場合，あるいは自殺念慮や自殺行為が現れた場合，ただちに［‘Chantix’］の使用を中止し医療従事者に連絡するよう，患者と保護者に助言すべきである。
・［‘Chantix’］の処方時に渡される患者向け医薬品ガイドに目を通すよう患者に促すこと。
・［‘Chantix’］に関わる有害事象は，FDA MedWatchプログラムに報告すること[A]。

◇データの要約

FDAの主導により［‘Chantix’］に伴う精神神経系有害事象を調査する2つの観察研究が実施された。1つは退役軍人省の医薬品安全性センター[B]が実施した研究（VA研究）で，もう1つは国防総省米国陸軍医療部隊の医薬品安全性監視センター[C]が実施した研究（DoD研究）である。

VA研究は後ろ向きコホート研究で，［‘Chantix’］またはニコチン置換療法（NRT）で治療中の退役軍人を対象に，精神症状による入院率を評価した。2006年5月1日～2007年9月30日に［‘Chantix’］またはNRTの使用を開始した患者（但し開始前の1年間は［‘Chantix’］もNRTも不使用）を選択し，傾向スコアを用いて1:1の比率でマッチングした（人口統計学的特性，共存症，精神症状の既往を考慮）。傾向スコアによるマッチングとは，比較する治療群間で患者の特性のバランスを取る方法である。研究の主要アウトカムは精神症状による入院であり，退院時の一次診断コードが，薬物性精神障害，統合失調症，その他の精神障害，うつ病，自殺企図，その他の気分障害などの精神症状のいずれかに該当した場合とした。［‘Chantix’］に伴う有害事象の自発報告から，精神症状発現までの期間が比較的短いことが示唆されたため，［‘Chantix’］またはNRTの調剤か

A MedWatch Online のサイト https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm
B Department of Veterans Affairs’（VA）Center for Medication Safety（VAMedSAFE）
C Department of Defense’s （DoD）U.S. Army Medical Command's Pharmacovigilance Center（PVC）

ら30日間を評価期間とし，特に選択したいくつかの精神症状について，そのいずれかと診断されて入院した例を調査した。

VA研究は14,131人の［‘Chantix’］使用者と同数のNRT使用者を対象とし，そのうち［‘Chantix’］治療群で16人，NRT治療群で21人が精神症状により入院した。Cox比例ハザード解析では，［‘Chantix’］群とNRT群の間に精神症状による入院のリスクについて統計上有意な差はなかった（［‘Chantix’］/NRTのハザード比：0.76，95%CI［0.40～1.46］）。本研究開始前にNRTを使用した経験のある患者（prevalent user cohort）を対象とした補完的解析でも，精神症状による入院に関して両群間に統計上有意な差はなかった。また，調剤後30日以上の長期間についても結果は同様であった。

DoD研究も後ろ向きコホート研究で，2006年8月1日～2007年8月31日に陸軍保健医療システム（Military Health System）で治療を開始した［‘Chantix’］（n=19,933）とNRTパッチ（n=15,867）の新規使用者について，精神神経系有害事象による急性期（30日）の入院率を比較した。患者は現役の軍人，退役軍人，およびその扶養家族から選択した。傾向スコアを用いて［‘Chantix’］使用者をNRT使用者にマッチングさせ，処方箋薬である禁煙補助薬bupropionを併用していたかどうかでサブグループ化した。傾向スコアによるマッチングの後，対象者は11,978人の［‘Chantix’］使用者と同数のNRT使用者となった。主要アウトカムは，退院時の精神神経系症状の一次診断とした。ICD-9コードを用いて特定された精神神経系の診断は，薬剤性精神障害，一過性精神障害，統合失調症，挿間性の気分障害，妄想性障害，その他の非器質性精神障害，不安障害，人格障害，心的外傷後ストレス障害（PTSD），うつ病性障害，自殺企図であった。

傾向スコアによりマッチングしたDoD研究の対象者のうち，［‘Chantix’］使用者18人，NRT使用者16人が精神症状により入院した。Cox比例ハザード解析では統計上有意な差はなかった（［‘Chantix’］/NRTのハザード比：1.13，95%CI［0.57～2.21］）。Bupropion併用者を除いた場合も，精神症状による入院率は［‘Chantix’］使用者とNRT使用者の間に統計上有意な差はなかった（ハザード比：0.91，95%CI［0.39～2.14］）。精神神経系症状による入院55例の大半（43例）（［‘Chantix’］による入院23例中18例，NRTによる入院32例中25例）は，［‘Chantix’］またはNRTが調剤される前年に精神神経系症状と診断されていた患者であった。但し，これらの患者はコホートの中で少数であった。前年に精神神経系症状と診断されていた患者のうち，［‘Chantix’］使用者の0.7%，NRT使用者の1.4%が精神症状の治療を受けるため入院した。

両研究の長所は，既に精神症状を有する患者を含んでいたことで，これらの患者は承認前の［‘Chantix’］について実施された臨床試験（すなわち市販前試験）では通常対象外であった。

いずれの研究も，NRT使用者と比較して，［‘Chantix’］使用者は，精神症状による入院率に関して検出可能な上昇はみられなかったが，これらの結果は両試験の限界を考慮して解釈すべきである。両試験の症例数は，まれで特異的な事象を評価するには不十分であった。精神症状による入院に着目するアプローチは，重篤な精神神経系有害事象のリスクを評価するには有用であるが，重症度が低く研究対象期間内に入院に至らない精神神経系事象を評価することができない。両研究とも，［‘Chantix’］とNRTの間に精神症状による入院リスクの差はみられなかったが，いずれの療

法も同程度のリスクを伴う可能性を否定してはいない。さらに，VA研究は精神症状による入院の理由にPTSDを含めていない。ある報告によれば，PTSD患者は［‘Chantix’］による精神神経系有害事象への感受性が強いことが示唆されている[3)]。また，DoD研究では，［‘Chantix’］またはNRTの最初の処方・調剤日から30日間のリスクのみ評価し，［‘Chantix’］の調剤後さらに遅い時期での精神症状による入院率は評価していなかった。

全般的に見て，市販後安全性監視報告にもとづき，FDAは［‘Chantix’］の添付文書に記載されている現在の警告は依然として適切であると判断している。

文 献

1） MedlinePlus [Internet]. Bethesda（MD）: National Library of Medicine（US）. Drug & Supplements Monograph: Varenicline.
Available from: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a606024.html3
Accessed September 6, 2011.

2） SDI, Vector One: National（VONA）and Total Patient Tracker（TPT）. May 2006-July 2011. Data extracted September 2011.

3） Campbell AR, Anderson KD. Mental health stability in veterans with posttraumatic stress disorder receiving varenicline. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1832-7.

関連情報

・FDAのvarenicline［‘Chantix’］関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm

参考情報

＊1:医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.16（2009/08/06）を参照

薬剤情報

◎Varenicline〔バレニクリン酒石酸塩，Varenicline Tartrate（JAN），$\alpha_4\beta_2$ニコチン受容体部分作動薬，禁煙補助薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.9（2011） No.24（11/24）R04

【 米 FDA 】

• Bevacizumab［‘Avastin’］:FDA長官による乳癌適応取り消しの決定

FDA Commissioner announces Avastin decision

FDA News

通知日:2011/11/18

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280536.htm

FDA 長官の Margaret A. Hamburg 医師は 2011 年 11 月 18 日，bevacizumab［‘Avastin’］の乳癌の適応について安全性も有効性も示されなかったとの結論を受け，この適応の承認を取り消すと述べた。

［‘Avastin’］は，結腸癌，肺癌，腎癌，悪性脳腫瘍（多形性神経膠芽細胞腫）といった特定の種類の癌の治療を承認適応として，今後も市場に残される。

Hamburg 長官は以下のように述べている。「［‘Avastin’］の乳癌適応の承認取り消しは難しい決定であった。FDA は，患者やその家族にとって転移性乳癌の治療がいかに困難であり，より有効な治療法がいかに必要であるかを認識している。しかし，患者は使用している医薬品がその適応において安全・有効であることに確信が持てなければならない。転移性乳癌での［‘Avastin’］治療に関する入手可能な研究のレビューにより，生命を脅かすような副作用のリスクがあるにもかかわらず，リスクに見合うような腫瘍増殖抑制のベネフィットがあるか確証がないことが明らかになった。また，［‘Avastin’］のこの適応での使用が生存期間の延長や QOL の向上に役立つとのエビデンスもない。」

［‘Avastin’］のリスクには，重度の高血圧，出血（大量出血も），心臓発作や心不全，および鼻，胃，腸などさまざまな部位での穿孔の形成などがある。

Hamburg長官の今回の決定（同長官による 69 ページに及ぶ見解[A]を参照）は，化学療法歴のないHER2 陰性の転移性乳癌に対する［‘Avastin’］と抗癌薬paclitaxelの併用も対象としている。今後，この適応は［‘Avastin’］の添付文書から削除されなければならない。

Hamburg 長官の決定は，public docket*1 に提出された数千ページにわたる意見，いくつかの臨床試験からのデータ，2011 年 6 月に 2 日間開催された公開の異議申し立て（hearing）の記録を含む広範な資料にもとづいている。

参考情報

＊1:FDA は，［‘Avastin’］の乳癌適応に関して一般からの意見を受け付けるため，web 上に docket を公開していた。医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.15（2011/07/21）参照。

A http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/UCM280546.pdf

※本件に関し，FDA から同日付で Questions and Answers および Commissioner's Opening Statement from Media Call が公表されている。次の URL を参照。
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ucm280533.htm
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ucm280585.htm

※欧州 EMA は，［‘Avastin’］の転移性乳癌の適応について，一部の抗癌剤との併用を承認している。医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.9 No.11（2011/05/26），Vol.9 No.2（2011/01/20）を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.9 No.15（2011/07/21），Vol.9 No.2（2011/01/20）

薬剤情報

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ（遺伝子組換え），Bevacizumab（genetical recombination）（JAN），抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済 海外：発売済
※国内では「手術不能または再発乳癌」に関する効能追加の承認を取得（2011/09/26）。

Vol.9（2011） No.24（11/24）R05

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2011 年 9 月）

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

FDA MedWatch

通知日：2011/10/14

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，

[A] 詳細版は FDA の表示改訂サイト（http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm274280.htm）で医薬品名をクリックすることにより詳細が閲覧できる。

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**
Detrol（tolterodine tartrate）tablets and Detrol LA（tolterodine tartrate）extended release tablets		○	○		○	PPI
Orap（pimozide）1 mg and 2 mg tablets		○		○		
Anzemet（dolasetron mesylate）tablets and Anzemet（dolasetron mesylate）injection			○			
Atripla（efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate）tablets			○	○	○	
Avastin（bevacizumab）			○	○	○	PCI
Cymbalta（duloxetine hydrochloride）capsules			○	○		MG
Effient（prasugrel hydrochloride）5 mg and 10 mg Tablets			○	○		MG
Ellence（epirubicin hydrochloride）injection			○			
Istodax（romidepsin）for Injection			○	○		
Lexiscan（regadenoson）Injection			○	○	○	
MultiHance（gadobenate dimeglumine）injection			○	○		
Nicorette（nicotine polacrilex）2 mg and 4 mg gum [OTC]			○			
Procardia（nifedipine）10 mg Capsules			○		○	
Procardia XL（nifedipine）30 mg, 60 mg, and 90 mg Extended Release Capsules			○		○	
Risperdal（risperidone）tablets, oral solution Risperdal M-Tab（risperidone）orally disintegrating tablets Risperdal Consta（risperidone）long-acting injection			○	○		
Stimate（desmopressin acetate）1.5 mg/mL nasal spray			○			
Sustenna（paliperidone palmitate）Extended-Release Injectable Suspension for intramuscular use			○	○		
Xenon Xe 133 Gas, 10 and 20 mCi, septum sealed glass vial			○			
Zofran（ondansetron hydrochloride）injection and premixed injection			○			
Zofran（ondansetron hydrochloride）tablets, oral solution, and orally disintegrating tablets			○			
Claforan（cefotaxime sodium）Injection				○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Mavik（trandolapril）1 mg, 2 mg and 4 mg Tablets				○		
Sanctura（trospium chloride）and Sanctura XR（trospium chloride extended release）				○		
Sustiva（efavirenz）Tablets and Capsules				○		
Tarka（trandolapril/verapamil hydrochloride）tablets				○		
Aldactazide（spironolactone/hydrochlorothiazide）tablets					○	
Aldactone（spironolactone）tablets					○	
Fosrenol（lanthanum carbonate）500 mg, 750 mg, and 1000 mg Chewable Tablets					○	
Latisse（bimatoprost）ophthalmic solution					○	
Lexiscan（regadenoson）injection					○	
Travatan（travoprost）and Travatan Z（travoprost）					○	
Vyvanse（lisdexamfetamine dimesylate）					○	
Doxorubicin（doxorubicin hydrochloride）for injection						PPI
Noroxin（norfloxacin）tablets						MG

Vol.9（2011） No.24（11/24）R06

【米 CDC】

• 米国の診療所での 14 歳以下の患者への抗生物質処方率―1993～1994 年から 2007～2008 年

Office-Related Antibiotic Prescribing for Persons Aged≤14 Years --- United States, 1993-1994 to 2007-2008

Morbidity and Mortality Weekly Report September 2, 2011 / 60（34）; 1153-1156

通知日：2011/09/02

http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6034a1.htm

（抜粋）

◇背　景

抗生物質の不適切な使用は耐性菌の出現の一因であり，米国で重大な健康上の脅威となっている。米国の診療所では小児に抗生物質が頻繁に処方されている。最も多い対象疾患は急性呼吸器感染症であるが，この感染症のエピソードのほとんどは抗生物質による治療が不要である。

◇今回の報告で新たに分かったこと

米国の診療所での14歳以下の患者への抗生物質処方数は，1993～1994年に受診1,000回あたり300例であったのに対し，2007～2008年には229例となり，24%減少した（**図2**）。しかしながら，2007～2008年でも依然として急性呼吸器感染症への処方が診療所でのすべての抗生物質処方の58%を占め，中耳炎，副鼻腔炎，気管支炎への抗生物質処方率はあまり変わらなかった。

◇公衆衛生上の意義

米国での14歳以下の患者への抗生物質処方率はまだ不適切に高い。この年齢層への不適切な抗生物質処方を低減するには，さらなる対策が必要である。

参考情報

※FDAやCDCなどが協力して，2011年11月14日～20日に，抗生物質の適正使用を奨励する取り組み（Get Smart About Antibiotics Week）が行われている。

以下のFDAの記事を参照。

Get Smart About Antibiotics Week: November 14～20, 2011

http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/AntibioticsandAntibioticResistance/default.htm

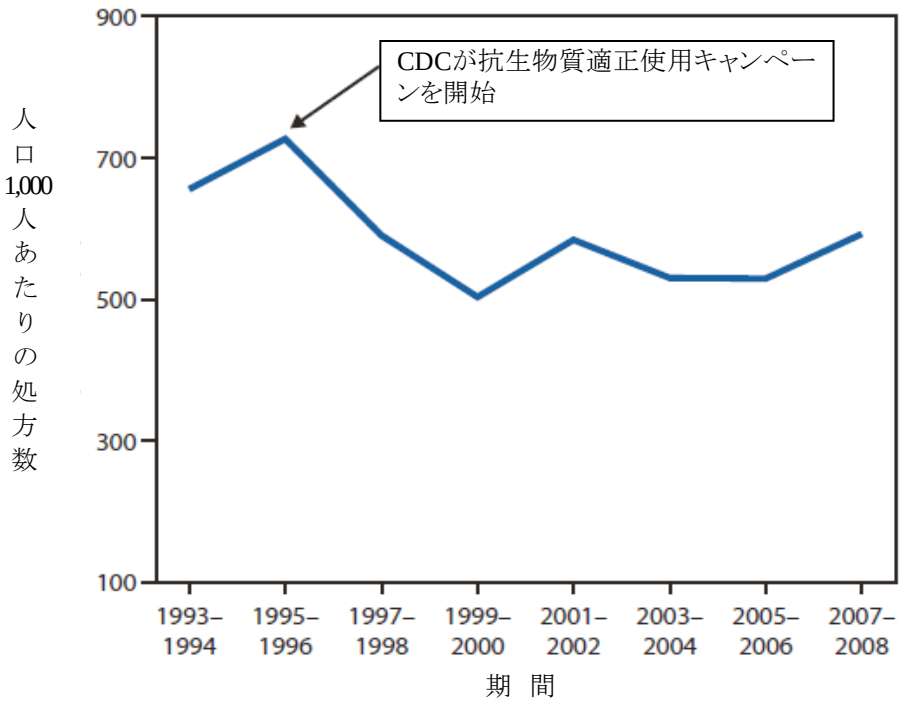

図1：診療所での抗生物質処方数（14歳以下の人口1,000人あたりの年平均）
1993～1994年から2007～2008年（全米外来診療調査[A]による）

A National Ambulatory Medical Care Survey

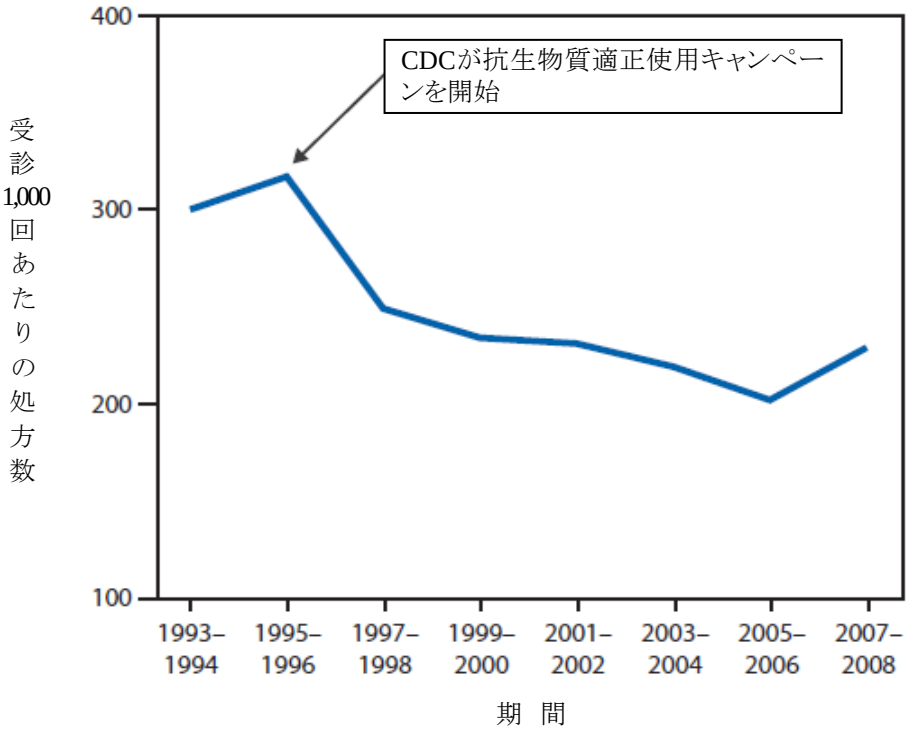

図2：診療所での抗生物質の処方数（14歳以下の受診1,000回あたりの年平均）
1993～1994年から2007～2008年（全米外来診療調査による）

Vol.9（2011） No.24（11/24）R07

【 EU EMA 】

• アンジオテンシンII受容体拮抗薬：ベネフィットがリスクを上回るとEMAが結論

European Medicines Agency concludes that benefit-risk balance of angiotensin II receptor antagonists remains positive

Press release

通知日：2011/10/20

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/10/human_pha_detail_000044.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

エビデンスのレビューからは，癌とのいかなる関連も示唆されない

EMAの医薬品委員会（CHMP）は，アンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor antagonists：ARB）と新たな癌の発生との関連性をレビューした結果，エビデンスはARB使用患者

における癌発生リスクの上昇を裏付けるものではないと結論した。

ARBは1990年代中頃，高血圧症の治療を適応としてEUで承認された。同薬は，2型糖尿病に伴う心不全や腎疾患などの病態の治療，および脳卒中や心疾患の予防にも用いられている。

このレビューは，ARB の使用に伴い，プラセボや他の心臓病薬と比較して，新たな癌（特に肺癌）発生のリスクがわずかながら上昇する（7.2% 対 6%）ことを示すメタアナリシス[1)]が公表された後，イタリア医薬品庁（Italian Medicines Agency）の正式な要請を受け実施された。

CHMPは，ARB使用患者で癌が発生するリスクについて，このメタアナリシスを含め，すべての入手データをレビューした。その結果，メタアナリシスから得られたエビデンスは弱く，データの質にいくつか問題点が認められた。特に，臨床試験においてARBと癌との関連をはっきり確定するには患者の追跡期間が短かったこと，治療開始前の癌のリスクに関する情報がなかったこと，公表バイアスにより癌との関連を示す試験がメタアナリシスに含まれやすかった可能性があることなどの問題があった。

CHMPは，住民ベースの大規模研究から得たデータのレビューや，最初のメタアナリシスとは異なる（方法論的問題のない）より完全なメタアナリシスのレビューを行った。その結果，ARBによる癌のリスク上昇は認められなかった。

他の医薬品と同様，ARBの安全性は，EUの各規制機関により継続的にモニターされる予定である。

文　献

1） Meta-analysis by: Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC.
Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials.
Lancet Oncol. 2010 Jul;11（7）:627-36.

関連情報

※同日付でアンジオテンシンII受容体拮抗薬と癌のリスクに関するレビューのQ&Aが発行されている。
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/10/WC500116862.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.13（2011/06/23）

Vol.9（2011） No.24（11/24）R08

【 EU EMA 】

• 2007 年以前に完了した小児での臨床研究のデータベースをEMAが公開

European Medicines Agency launches database of clinical studies in children completed before 2007

News

通知日：2011/10/11

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/10/news_detail_001356.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true

EMAは，小児でのEU既承認医薬品の使用に関する研究の情報を収載した新たなデータベースを公開した。このデータベースの収載対象は，2007 年の小児医薬品に関する規則（Paediatric Regulation）[A]の施行以前に実施・完了した小児での研究である。

この「第 45 条小児研究データベース」（Article 45 paediatric studies database）[B*1]は，研究の名称と目的，研究対象の医薬品，および患者年齢に関する情報を検索できる。また，一部の試験では結果を要約した資料も参照できる。

このデータベースは，小児での医薬品使用に関する情報を入手しやすくすることにより，医療従事者や研究者が，これまで実施された小児での研究の結果を参照できるようにすることを目的としている。このデータベースは，小児での研究の不必要な重複を避ける上でも助けになるであろう。

このデータベースは，EMA が所有し管理運営しており，今後さらに情報の透明化を推進するための一環として公表した。

データベース上の情報は，医薬品製造販売承認取得者から提供された。このデータベースの使用者は，収載されている研究に関する質問がある場合，当該医薬品の製造販売承認取得者に直接問い合わせること。

参考情報

＊1：小児医薬品に関する規則（41 条 2 項）では，45 条および 46 条に従いすべての小児での研究の結果を所轄官庁に提出することが義務付けられている。

※小児用医薬品に関する EMA の取り組みについては，医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.5 No.21（2007/10/18）を参照。

[A] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8b&jsenabled=true

[B] このデータベースの説明および検索は，次の URL を参照。
http://art45-paediatric-studies.ema.europa.eu/clinicaltrials/

Vol.9（2011） No.24（11/24）R09

【 豪TGA 】

• Dabigatran［‘Pradaxa’］:出血のリスク

Dabigatran（Pradaxa）: risk of bleeding relating to use

Safety advisory

通知日:2011/11/03

http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm

Dabigatran［‘Pradaxa’］は経口抗凝固薬で，当初，大きな整形外科手術（人工股関節置換術，人工膝関節置換術など）後の下肢の血栓予防に用いられていた。2011年4月に豪TGAは，心房細動患者の脳卒中およびその他の血栓の予防を適応として［‘Pradaxa’］を承認した。心房細動はよくみられる心調律の異常である。別の経口抗凝固薬であるwarfarinと同様，［‘Pradaxa’］の使用には出血のリスクが伴う。

出血のリスク因子

年齢が75歳以上

中等度の腎不全（クレアチニン・クリアランス 30～50 mL/分）

Aspirin，clopidogrel，非ステロイド性抗炎症薬，またはwarfarinとの併用

［‘Pradaxa’］使用中の腎機能モニタリングに関する追加の安全性情報は，TGAウェブサイト“Dabigatran（Pradaxa） & the risk of bleeding: new recommendations for monitoring kidney function”[A]を参照。

◇有害事象報告の増加

［‘Pradaxa’］の使用者が増加してきたため，TGAに報告される出血関連の有害事象数も増加している。

◇2009年6月14日～2011年10月14日にTGAに報告された［‘Pradaxa’］関連の有害事象

有害事象の種類	2009年以降の報告数
有害事象合計	297
重篤な有害事象	196
重篤な出血性有害事象	70
重篤な消化管出血	48
重篤な頭蓋内出血	6
75歳以上の患者における有害事象	
有害事象合計	166
重篤な有害事象	108

[A] http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111103.htm

TGAはこれらの報告を以下のように分析している。

- 出血性有害事象の一部は，warfarinから［‘Pradaxa’］への切り替え時に発生している。
- 有害事象の多くは，低用量レジメンで治療中の患者に発生している。
- 重篤な出血の発生部位で最も多いのは，［‘Pradaxa’］では消化管であり，warfarinでは頭蓋内である。

臨床試験では，［‘Pradaxa’］治療に伴う1年あたりの出血リスクは，150 mgを1日2回服用した場合16.6%（患者6人に1人），110 mgを1日2回服用した場合14.7%（6.8人に1人）であり，一方warfarinでは18.4%（5.4人に1人）であった。

◇医療従事者への情報

TGAによる調査にもとづき，［‘Pradaxa’］の処方時に考慮すべき点について医師の注意を喚起する。［‘Pradaxa’］を処方する前に医師が製品情報[B]に目を通すことを強く推奨する。

- ［‘Pradaxa’］に対する患者の適格性，特に出血リスクと，患者のwarfarinまたはその他の抗凝固薬に対する現在の安定性について慎重に考慮すべきである。
- ［‘Pradaxa’］使用中の患者の周術期管理には特に配慮すべきである。医師は製品情報[A]の指示に従うこと。

オーストラリアでは，［‘Pradaxa’］使用患者の出血管理に関するオーストラリア版ガイドラインを，専門家が作成中である。その間，医師は，「dabigatranに伴う出血の管理に関するニュージーランドのガイドライン[C]」を参照すること。

参考情報

※2011年11月18日付で，EMAが［‘Pradaxa’］の安全性情報を更新している。この中で，日本からの出血致死例の報告および出血致死リスクに関する世界中の最新データの評価を受けて，製品情報をさらに改訂するようCHMPが助言したことが述べられている。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/11/news_detail_001390.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf

※Dabigatranと出血のリスクに関し，腎機能のモニタリングを推奨する通知も出されている。

・オーストラリア（2011年11月3日付）

http://www.tga.health.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111103.htm

・英国（2011年10月27日付）：MHRAからの医療従事者向けドクターレター

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con134763.pdf

[B] https://www.ebs.tga.gov.au/
[C] http://www.pharmac.govt.nz/healthpros/MedicineInformation/Dabigatran

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.21（2011/10/13）

薬剤情報

◎Dabigatran〔ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩，Dabigatran Etexilate Methanesulfonate（JAN），抗血液凝固薬，直接トロンビン阻害薬〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.9（2011） No.24（11/24）R10

【 豪 TGA 】

• オーストラリアにおける 2010 年の医薬品有害反応報告の統計

Adverse drug reactions Australian Statistics on Medicines 2010

通知日：2011/09/30

http://www.tga.gov.au/pdf/medicines-statistics-2010.pdf

（抜粋）

◇2010 年の医薬品有害反応報告の統計

TGA の医薬品有害反応報告システムは 1960 年代末に開始され，1972 年 11 月以降はデータの電子化が行われている。2010 年末時点で，このデータベースには医薬品との関連が疑われる有害反応報告が約 23 万 3,300 件収載されている。

TGA は 2010 年に約 1 万 4,200 件（月平均で 1,184 件）の報告を受けた。報告元の内訳は製薬企業 43%，病院 10%，一般開業医 9%であり，その他に州や準州の保健課，一般市民，地域の薬剤師や専門医などからの報告があった**（図 1）**。TGA は医療従事者に対し，情報伝達を簡素化するため，医薬品との関連が疑われる有害反応を製薬企業経由ではなく直接報告するよう奨励する。2010 年の報告数増加，特に「その他の」報告元および企業からの報告の増加は，季節性インフルエンザ三価ワクチンの接種に伴う有害事象報告が主な理由となっている。同様に，2009 年の報告数増加は，パンデミック（H1N1）インフルエンザワクチンの接種に伴う有害事象報告が主な理由である。

◇医薬品有害反応報告の取り扱いおよび利用

報告の評価は，TGA の製品レビュー室（Office of Product Review：OPR）が行う。報告の評価には，報告中に「最小限の」詳細情報が含まれているか，例えば患者情報，有害反応，少なくとも 1 種類の（被疑）薬が記載されているかのチェックも含まれる（報告した医療従事者が特定できるとなお望ましい）。具体的な有害反応名と，被疑薬，交絡を起こすような医薬品や「その他の」医薬品を

特定し，データベースに入力する。

TGA は有害反応の因果関係の程度を評価し，症例によっては，因果関係の評価のために臨床情報や臨床検査結果をさらに提出するよう報告元に要請する場合もある。医務官が重篤な報告をレビューし，OPR の職員が安全性のシグナルを特定するために定期的に報告データを解析する。

報告はWHO国際医薬品モニタリングプログラム（WHO International Drug Monitoring Programme）を運営管理するスウェーデンのUppsala Monitoring Centreに送付される。このプログラムの世界規模のデータベース [A]は，1968 年にオーストラリアを含む 10 カ国が参加する試験的プログラムとして開始され，現在では 80 カ国以上から 5 百万件以上の報告を受けている。

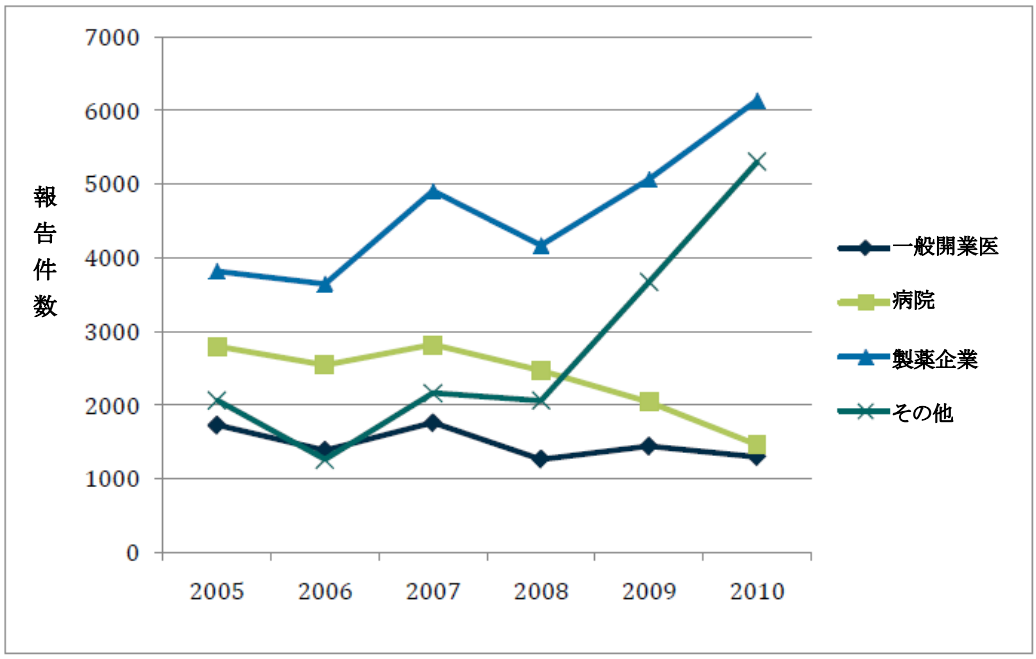

図 1:TGA が受けた医薬品有害反応報告件数（報告元別）2005～2010 年

[A] Vigibase を指す。次の URL を参照。（訳注）
http://who-umc2010.phosdev.se/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7326

以上

連絡先
安全情報部第一室:天沼　喜美子　青木　良子