医薬品安全性情報 Vol.7 No.09（2009/04/30）

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

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol.2, No.8, 2009
  - 抗精神病薬：高齢認知症患者への使用 2
  - Exenatide［‘Byetta’］：重度の膵炎と腎不全のリスク 4
  - ビスホスホネート系薬剤：非定型的なストレス骨折 6
  - 進行性多巣性白質脳症（PML）の Yellow Card 報告について 8

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

- Metoclopramide 含有医薬品：FDA が遅発性ジスキネジーに関する枠組み警告追加と REMS 実施を要求 11
- Efalizumab［‘Raptiva’］：米国市場から段階的に自主回収 12
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 1 月） 14

【カナダ Health Canada】

- 局所麻酔薬：重篤な有害事象との関連性 16

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.7（2009） No.09（04/30）R01

【 英 MHRA 】

• 抗精神病薬：高齢認知症患者への使用

Antipsychotics: use in elderly people with dementia

Drug Safety Update Vol.2, No.8, 2009

通知日：2009/03/04

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON041213&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON041211

高齢認知症患者に抗精神病薬（定型，非定型を問わず）を使用すると，脳卒中リスクが明らかに上昇し，死亡リスクもわずかに上昇する。

◇ ◇ ◇

◇認知症患者への抗精神病薬の使用

Risperidone［‘Risperdal’］は認知症関連の行動障害治療への使用が承認されている唯一の抗精神病薬であり，その使用は，薬物療法以外の治療法では反応せず，患者自身や他人に危害が及ぶリスクがあるアルツハイマー型認知症患者の持続的な攻撃性に対する短期治療（6 週以下）に限定されている。抗精神病薬による治療を受けている高齢認知症患者には，下記の重篤で生命を脅かす副作用のリスクがある。

◇脳卒中のリスク

2004 年に MHRA の CSM（Committee on Safety of Medicines：医薬品安全委員会）[A] は，非定型抗精神病薬の risperidone または olanzapine を高齢認知症患者に使用すると脳卒中のリスクが明らかに上昇し（プラセボに比べて約 3 倍上昇），認知症関連の行動障害治療におけるこれら 2 剤のリスクはいかなるベネフィットも上回っていると助言した*[1]。2005 年の欧州規模のレビューは，他の抗精神病薬（定型，非定型を問わず）でも脳卒中のリスクを除外できないと結論し，すべての抗精神病薬の製品情報（PI）が改訂され，脳卒中リスクに関する警告が追加された。

◇死亡率の上昇

2005 年に行われた 17 のプラセボ対照試験の解析では，高齢認知症患者への非定型抗精神病薬の使用が死亡率上昇と関連することが示された（プラセボ群に比べて死亡リスクが約 1～2%上昇）[1)]。なお，risperidone はループ利尿薬の furosemide と併用するとさらに死亡リスクが上昇する。

その後，公表された観察データに関する 2008 年 11 月の欧州の評価は，定型抗精神病薬でも同様の死亡リスク上昇を除外できないと結論した [2,3)]。

[A] CHM（Commission on Human Medicine：医薬品委員会）の前身組織。

◇Risperidone について

中等度～重度のアルツハイマー病患者が持続的な攻撃性を示す症例で，患者自身や他人に危害が及ぶリスクがあり，薬物療法以外の治療法では改善がみられない場合は，risperidone による短期治療が適応となることがある。問題行動がある高齢認知症患者を対象として行われた 3 つの無作為化比較試験 [4-6] の新たな解析では，攻撃性に限定すると risperidone の短期使用に明らかなベネフィットが示された。認知症患者の行動障害治療に使用する risperidone のリスク/ベネフィットのバランスは，同薬の狭い承認適応（アルツハイマー型認知症患者の持続的な攻撃性に対する短期使用）の範囲内に限り良好であると考えられる。

◇医療従事者への助言

- 高齢認知症患者に抗精神病薬（定型，非定型を問わず）を使用すると，脳卒中リスクが明らかに上昇し，死亡リスクもわずかに上昇する。
- 高齢者への抗精神病薬による治療に伴う死亡率上昇が知られていることを考慮し，各患者について，risperidone による治療に伴うリスク/ベネフィットのバランスを慎重に評価すること。処方者は，脳卒中や一過性脳虚血発作の既往があるすべての患者について，risperidone による治療を開始する前に，脳血管イベントが起こるリスクを慎重に検討すること。また，脳血管疾患の他のリスク因子（高血圧，糖尿病，喫煙，心房細動など）についても検討すること。

文 献

1） US FDA Public Health Advisory. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioural disturbances, April 11 2005.
http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm
〔医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.3 No.08（2005/04/28）を参照。〕

2） Schneeweiss S, et al. *CAMJ* 2007; 176: 627.32.

3） Gill SS, et al. *Ann Intern Med* 2007; 146: 775.86.
〔文献 2 および 3 については，医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.7 No.01（2009/01/09）を参照。〕

4） Katz IR, et al. J *Clin Psychiatry* 1999; 60: 107.15.

5） De Deyn PP, et al. *Neurology* 1999; 53: 946.55.

6） Brodaty H, et al. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134.43.

参考情報

＊1：医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.2 No.06（2004/03/25）を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.15（2008/07/24），【英 MHRA】Vol.4 No.23（2006/11/16），
【カナダ Health Canada】Vol.3 No.13（2005/07/14），Vol.2 No.7（2004/04/08），
【EU EMEA】Vol.2 No.6（2004/03/25）

◎Risperidone〔リスペリドン，非定型抗精神病薬（SDA，serotonin-dopamine antagonist）〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Olanzapine〔オランザピン，非定型抗精神病薬（MARTA，multi-acting receptor-targeted agents）〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.09（04/30）R02

【 英 MHRA 】

• Exenatide［‘Byetta’］：重度の膵炎と腎不全のリスク

Exenatide［‘Byetta’］: risk of severe pancreatitis and renal failure

Drug Safety Update Vol.2, No.8, 2009

通知日：2009/03/04

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON041213&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON041211

Exenatide に関連して壊死性膵炎と出血性膵炎が疑われる有害反応報告があり，このうち数例の患者は死亡した。患者が膵炎と診断された場合，exenatide の使用を中止し今後も使用しないこと。また，急性腎不全や慢性腎不全悪化などの腎機能障害も報告されている。末期腎疾患や重度の腎機能障害の患者には，exenatide の使用を推奨しない。

◇ ◇ ◇

◇Exenatide について（抜粋）

最初のインクレチン・ミメティクス*[1] である exenatide［‘Byetta’］は，血糖値に応じて膵 β 細胞からのインスリン分泌を刺激する GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）のアナログである。

Exenatide は，経口服用の metformin やスルホニル尿素薬の最大耐用量では血糖コントロールが不十分な患者において，metformin やスルホニル尿素薬との併用による 2 型糖尿病の治療を適応とする。Exenatide は，1 型糖尿病や糖尿病性ケトアシドーシスの患者には使用すべきでなく，β 細胞機能不全のためインスリン投与が必要な 2 型糖尿病患者にも使用すべきでない。

◇膵炎 [A]

MHRA は，exenatide が 2006 年 11 月に欧州連合で初めて販売されて以降，EMEA（欧州医薬品庁）と協力して同薬の安全性をモニタリングしている。急性膵炎は exenatide の既知の有害作用であるが，重篤症例や死亡例の報告が続いているため，本問題について再評価することとなった。

2008 年 9 月までの 1 年間に英国では約 8,000 人の患者に exenatide が処方されたと推定され，同薬の使用は急速に増加している（情報源：IMS Disease Analyzer[B]）。MHRA は，2009 年 2 月までに英国内で膵炎の報告を 6 件，急性膵炎の報告を 3 件受けている。製造販売承認以降の全世界での exenatide 使用は約 800,000 患者・年であり，2008 年 9 月までに同薬の使用に伴う膵炎が 396 件報告されている（主に米国から）。このうち 80%が exenatide と関連する可能性があると考えられ，数例では使用再開による再発のエビデンスが認められた。全世界で壊死性膵炎や出血性膵炎の症例が 9 件報告されており，うち 2 件の患者は死亡した。欧州規模のレビュー結果を受け，exenatide の製品情報（PI）が改訂され，膵炎のリスクに関する情報が追加された。

◇腎機能障害

Exenatide に関連して腎機能障害の症例（英国の腎不全の症例を含む）が報告されている。MHRA は 2009 年 1 月 30 日までに，急性腎不全の国内症例報告を 7 件受けている。Exenatide は，末期腎疾患や重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分未満）の患者には使用を推奨しない。中等度の腎機能障害患者に関する臨床経験は非常に少ない。

◇医療従事者への助言

- Exenatide による壊死性膵炎と出血性膵炎の報告があり，このうち数例の患者は死亡した。
- 膵炎が疑われる場合は exenatide による治療を直ちに一時中止すること。膵炎と診断された場合は，exenatide の使用を中止し今後も使用しないこと。
- 膵炎と診断された際，想定以上に長期の経過，血行動態の不安定，発熱，薬物療法の無効，あるいは CT での水分貯留が認められる場合は，壊死性膵炎の可能性が示唆される。
- 末期腎疾患や重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分未満）の患者には，exenatide の使用を推奨しない。

参考情報

＊1：インクレチンは血糖値上昇時に膵臓からのインスリン分泌を刺激する消化管ホルモンで，GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）はインクレチンの一種である。インクレチン・ミメティクスはイ

A 下記リンクの Drug Safety Update Vol.1，No.10，2008，p.5 も参照。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON015028&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

B 2007 年 10 月～2008 年 9 月の IMS Disease Analyzer を用い MHRA が集計。
（IMS Disease Analyzer は IMS 社が提供する患者の医療記録データベース。詳細は下記のリンクを参照。
http://www.pharmetrics.com/web/product/0,3155,64576068_63872702_70297662_73411165,00.html）

ンクレチンと同様の作用を示す抗糖尿病薬で，exenatide は GLP-1 に類似したアミノ酸配列をもつペプチドである。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.23（2008/11/13），Vol.5 No.22（2007/11/01）

◎Exenatide〔エクセナチド，2 型糖尿病治療薬〕国内：Phase III（2009/04/02 現在） 海外：発売済

Vol.7（2009） No.09（04/30）R03

【 英 MHRA 】

● ビスホスホネート系薬剤：非定型的なストレス骨折

Bisphosphonates：atypical stress fractures

Drug Safety Update Vol. 2, No. 8, 2009

通知日：2009/03/04

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON041213&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON041211

Alendronic acid による長期治療を受けた患者で，大腿骨体近位部の非定型的なストレス骨折が報告されている。ストレス骨折した患者は alendronic acid の使用を中止し，患者にとってベネフィットが有害性のリスクを明らかに上回る場合でなければ，ビスホスホネート系薬剤による治療を今後行うべきではない。他のビスホスホネート系薬剤に関しても，非定型的なストレス骨折のリスク上昇の可能性は除外できない。

◇ ◇ ◇

ビスホスホネート系薬剤は種類により適応が異なり，骨粗鬆症の予防および治療，骨パジェット病の治療や，ある種の癌（特に転移性骨腫瘍，多発性骨髄腫）治療レジメンの一部として用いられている。最近の公表文献のエビデンスから，alendronic acid の長期使用が非定型的なストレス骨折のリスク上昇と関連があることが示唆されている [1~3]。ビスホスホネート系薬剤と非定型的なストレス骨折に関して欧州規模のレビューとして，前臨床データ，臨床試験データ，市販後医薬品の有害反応自発報告，公表文献，欧州以外の規制機関からの情報を分析した。レビューの結論を以下に示す。

◇医療従事者向け情報および助言

▶ Alendronic acid

・ Alendronic acid による長期治療を受けた患者で，大腿骨体近位部の非定型的なストレス骨折（脆弱性骨折）が報告されている（大半の症例で，骨折発現までの期間は 18 カ月～10 年）。

・ 骨折前には外傷はほとんどあるいは全く認められず，一部の患者では大腿骨の完全骨折をきたす数週間～数カ月前に大腿部痛があった。両側の骨折が多くみられたため，alendronic acid による治療を受けており大腿骨体を骨折した患者は，対側の大腿骨を検査すべきである。また，これらの骨折例では治癒が不良であったことが報告された。

・ 非定型的なストレス骨折を起こした患者は alendronic acid の使用を中止し，その患者にとって使用継続によるベネフィットがリスクを明らかに上回る場合でなければ，ビスホスホネート系薬剤による治療を今後行うべきではない。

・ Alendronic acid の製品情報（PI）を改訂し，非定型的なストレス骨折についての警告を追加する予定である。

▶ その他のビスホスホネート系薬剤

・ その他のビスホスホネート系薬剤については，非定型的なストレス骨折との因果関係を支持するデータは少ない。これには，その他のビスホスホネート系薬剤の使用が少ないことと長期データが少ないことが影響していると考えられる。

・ その他のビスホスホネート系薬剤が非定型的なストレス骨折のリスクの上昇と関連する可能性は除外できない。

・ すべてのビスホスホネート系薬剤の非定型的なストレス骨折リスクについて，疫学研究をさらに実施するなど厳密なレビューを行っていく予定である。新たな情報を入手した際には医療従事者に通知する。

文 献

1） Kwek EB, et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008; 39: 224–31.

2） Lenart BA, et al. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358（12）: 1304-6.

3） Neviaser AS, et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008; 22（5）: 346–50.

参考情報

＊ 記事原文では「大腿骨転子下骨折の X 線像」として下記文献中の写真が掲載されている。

Kwek EBK, et al. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *N Engl J Med.* 2008 Jul 17;359（3）:316-7; author reply 317-8

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.7 No.05（2009/03/05）【米 FDA】

◎Alendronic Acid〔アレンドロン酸，Alendronate Sodium Hydrate（JAN），Alendronate Sodium（USAN），ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.09（04/30）R04

【 英 MHRA 】

• 進行性多巣性白質脳症（PML）の Yellow Card 報告について

Adverse drug reactions in focus: progressive multifocal leukoencephalopathy

Drug Safety Update Vol.2, No.8, 2009 － Yellow Card Scheme update

通知日：2009/03/04

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON041213&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON041211

進行性多巣性白質脳症（PML）はまれではあるが通常は致死的な中枢神経系の感染症であり，脳の白質の複数箇所における進行性の損傷と炎症を特徴とする。

PML は，ヒトポリオーマウイルスの 1 種である JC（John Cunningham）ウイルスにより引き起こされる。JC ウイルスは広汎に分布しており，成人の約 70～90%が抗体陽性を示している。

JC ウイルスは通常，健常人では潜伏したままであるが，免疫力が著しく低下した場合のみに疾患を引き起こす。HIV 感染患者における PML の研究では，PML 発症率は HIV 感染患者の約 5%である。また，癌患者，あるいは腎臓や骨髄の移植を受けた患者でも PML が発症している。

PML では神経軸索を覆うミエリン鞘が徐々に破壊され，神経インパルスの伝達が障害される。PML は急速に進行する限局性神経障害を引き起こし，これには認知や行動の変化，錯感覚，視覚障害，歩行異常や四肢の協調運動失調，不全片麻痺などがある。

◇PML に関連がある医薬品

MHRA は，natalizumab［‘Tysabri’］（多発性硬化症の治療薬），rituximab［‘MabThera’］（非ホジキンリンパ腫と重度の活動性関節リウマチの治療薬）などのモノクローナル抗体の使用と PML との関連を既に特定している*[1]。また，efalizumab［‘Raptiva’］（中等度～重度の尋常性乾癬の治療薬）と PML との関連も特定されている。欧州のレビューでは［‘Raptiva’］のベネフィットはリスクを上回っていないと結論され，EMEA（欧州医薬品庁）は同薬の販売承認一時停止を勧告した*[2]。

◇PML の Yellow Card 報告

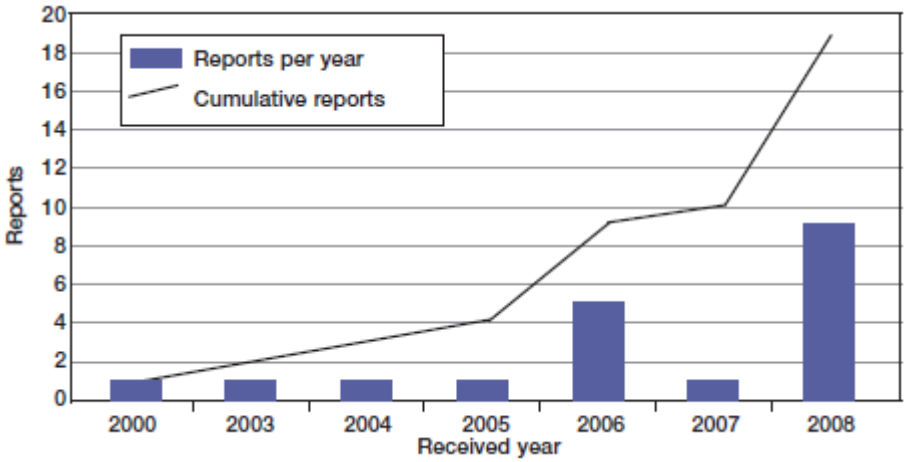
MHRA は 2009 年 1 月 6 日までに PML が疑われる症例報告を 19 件受けており（**図**を参照），うち 3 件は薬剤との関連が疑われる死亡例であった。

下表は，PML が疑われる症例と関連がある医薬品のうち，MHRA に最も多く報告されたものを示している。

Rituximab，alemtuzumab［‘MabCampath’］（B 細胞性慢性リンパ性白血病の治療薬），natalizumab，fludarabine［‘Fludara’］（B 細胞性慢性リンパ性白血病の治療薬），nelarabine［‘Atriance’］（T 細胞性急性リンパ性白血病の治療薬），mycophenolate mofetil［‘Cellcept’］（臓器移植後の拒絶反応予防薬）の添付文書には，PML に関する警告が記載されている。Cyclophosphamide や epirubicin（いずれも抗悪性腫瘍薬）と PML との因果関係のエビデンスは現在十分でなく，添付文書の安全性情報に PML は記載されていない。MHRA は，薬剤性 PML のリスクについて注意深くモニタリングを続けている。

◇PML が疑われる症例報告のお願い

PML と医薬品との関連を特定する際，自発報告から重要な情報が得られる。医薬品の関与が疑われる PML 症例は，Yellow Card により報告するようお願いする。MHRA は特に，治療開始後の PML の発症時期，被疑薬の適応症，患者が使用中のすべての併用薬について関心をもっている。



図：PML が疑われる症例報告数の推移

被疑薬	**PML の症例数***
Cyclophosphamide（抗悪性腫瘍薬）	5
Rituximab（モノクローナル抗体）	5
Epirubicin（抗悪性腫瘍薬）	3
Fludarabine（抗悪性腫瘍薬）	3

*：PML 症例には 2 種以上の医薬品が関与している可能性があることに注意。

参考情報

＊1：下記のサイトを参照。

・ Drug Safety Update Vol.2, No.2, September 2008, p.7（natalizumab）
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON025632&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

・ Drug Safety Update Vol.2, No.5, December 2008, p.3（rituximab）
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON033504&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

〔医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.7 No.03（2009/02/05）〕

＊2：医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.7 No.08（2009/04/16）を参照。

◎Natalizumab〔抗 alfa4 インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体，多発性硬化症治療薬，クローン病治療薬〕海外：発売済（再販売）

◎Rituximab〔リツキシマブ，抗 CD20 モノクローナル抗体，抗悪性腫瘍薬，関節リウマチ治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済　（※国内の適応は抗悪性腫瘍のみ）

◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体，尋常性乾癬治療薬〕海外：発売済

◎Alemtuzumab〔アレムツズマブ，ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体，抗悪性腫瘍薬〕
海外：発売済

◎Fludarabine〔フルダラビン，代謝拮抗薬，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Nelarabine〔ネララビン，代謝拮抗薬，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Mycophenolate Mofetil〔ミコフェノール酸モフェチル，Mycophenolic Acid（INN），プリン拮抗薬，免疫抑制剤〕国内：発売済　海外：発売済

◎Cyclophosphamide〔シクロホスファミド，アルキル化薬，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済
海外：発売済

◎Epirubicin〔エピルビシン，アントラサイクリン系抗生物質，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.7（2009） No.09（04/30）R05

【 米 FDA 】

• Metoclopramide 含有医薬品：FDA が遅発性ジスキネジーに関する枠組み警告追加と REMS 実施を要求

FDA requires boxed warning and Risk Mitigation Strategy for metoclopramide-containing drugs － Agency warns against chronic use of these products to treat gastrointestinal disorders

FDA News

通知日：2009/02/26

http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2009/NEW01963.html

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/safety09.htm#Metoclopramide

FDA は 2009 年 2 月 26 日，胃腸障害の治療薬である metoclopramide 含有医薬品の製造業者に対し，長期使用または高用量使用のリスクに関する枠組み警告を各製品の添付文書に追加しなければならないと通知した。Metoclopramide 含有医薬品の長期使用は遅発性ジスキネジーとの関連が認められており，使用中止後でも身体の不随意反復運動を伴うことがある。

FDA は，遅発性ジスキネジーのリスクについて記載した Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）を患者に確実に配布するため，各製造業者に対し REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy：リスク評価・軽減対策）の実施を要求する予定である。

FDA CDER（Center for Drug Evaluation and Research：医薬品評価研究センター）のセンター長である Janet Woodcock 博士は，「FDA は，患者と医療従事者に遅発性ジスキネジーのリスクについて知ってもらい，十分な情報を得た上で治療法を決めるよう望んでいる。Metoclopramide 含有医薬品の長期使用は，ベネフィットがリスクを上回ると考えられる少数例を除き，すべての患者で避けるべきである」と述べた。

現在の添付文書でも，metoclopramide の長期使用には遅発性ジスキネジーのリスクがあることを警告している。この症状の発現は，metoclopramide の使用期間および使用回数と直接関連している。最もリスクが高い患者には，高齢者（特に高齢女性）および長期使用者が含まれる。

遅発性ジスキネジーは，四肢の不随意反復運動，口唇を動かす運動，しかめ面，舌の突き出し，落ち着かない眼球の動きや頻繁なまばたき，口唇のすぼめ，指の運動障害を特徴とする。これらの症状は可逆性がほとんどなく，治療法は不明である。しかし，一部の患者では metoclopramide の使用中止後に，症状が緩和または消失することがある。

Metoclopramide は胃の平滑筋運動を加速し，その結果，胃の内容物を腸に送る速度が上昇する。Metoclopramide は，他の治療法が奏効しなかった患者の胃食道逆流性疾患の短期治療，および糖尿病性胃不全麻痺（胃の内容物を腸に送る速度が低下する）の治療に使用され，3 カ月未満の使用が推奨されている。

Metoclopramide は，錠剤，シロップ，注射剤などの様々な剤形で販売されている。

Metoclopramide 含有医薬品には[‘Reglan Tablets’], [‘Reglan Oral Disintegrating Tablets’], [‘Metoclopramide Oral Solution’], [‘Reglan Injection’]などがあり, 200 万人以上の米国民がこれらの製品を使用している。

最近公表された複数の解析は, metoclopramide が薬剤性運動障害の最多原因であることを示唆している。FDA による別の研究データの解析は, metoclopramide 使用患者の約 20%が 3 カ月以上使用していたことを示していた。FDA は, metoclopramide 使用患者の遅発性ジスキネジーについて自発報告が続いていることも把握しており, 報告の大半は同薬を 3 カ月以上使用していた症例であった。

消費者および医療従事者に対し, FDA の MedWatch プログラムに有害事象を報告するようお願いする。

◎Metoclopramide〔メトクロプラミド, ドパミン D_2 受容体遮断薬・5-HT_3 受容体遮断薬, 制吐剤, 消化管運動改善剤〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.09（04/30）R06

【 米 FDA 】

• Efalizumab[‘Raptiva’]：米国市場から段階的に自主回収

FDA statement on the voluntary withdrawal of efalizumab[‘Raptiva’] from the U.S. market

FDA Statement, FDA MedWatch

通知日：2009/04/08

http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2009/NEW01992.html

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/safety09.htm#Raptiva

2009年4月8日, 乾癬治療薬efalizumab[‘Raptiva’]の製造業者であるGenentech社は, 米国市場から同製品の段階的な自主回収を開始したことを通知した*[1]。同社がこの措置をとった理由は, [‘Raptiva’]には進行性多巣性白質脳症（PML）のリスクがあるためである。PMLはまれではあるが重篤な進行性神経疾患であり, 中枢神経系に影響を及ぼすウイルスにより引き起こされる。[‘Raptiva’]は2009年6月8日までに米国で入手できなくなる予定である。

処方者は今後, 新たな患者に[‘Raptiva’]による治療を開始しないこと。また, 現在[‘Raptiva’]を使用中の患者と, 同薬に代わる治療法への移行法について直ちに話し合いを開始すること。FDAは患者に対し, 担当の医療従事者と協力して[‘Raptiva’]に代わる乾癬治療法に移行するよう強く推奨する。

[‘Raptiva’]を使用中の患者がPMLを発現するリスクはまれであるが, 通常は同薬の長期使用と

関連している。PMLは一般に免疫力が著しく低下している患者で発現し，回復不能の神経機能低下や死亡に至ることが多く，有効な治療法は知られていない。2008年10月16日，FDAは［‘Raptiva’］の添付文書を改訂し，PMLを含む生命を脅かす感染症のリスクについて警告した*2。4人の［‘Raptiva’］使用患者にPMLが発現し，うち3人が死亡した報告を受けて，2009年2月19日にFDAは公衆衛生勧告を発行し，同薬によるPMLのリスクに関する情報を患者と処方者に提供した*3。2009年3月13日，FDAは［‘Raptiva’］のMedication Guide（患者向け医薬品ガイド）を承認するとともに，添付文書にPMLに関する情報を追加した*4。

［‘Raptiva’］は中等度～重度の尋常性乾癬の成人患者に週1回使用する注射薬で，2003年にFDAの製造販売承認を受けた。

処方者は，［‘Raptiva’］使用患者にPMLが疑われる神経学的症状がみられないかモニタリングを続けること。

参考情報

＊1：本件について Genentech 社が発行した通知は下記のリンクを参照。
医療従事者向けドクターレター
http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/Raptiva_Withdrawal_DHCP_2009-04-08_FINAL.pdf
患者向けレター
http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/Raptiva_Withdrawal_Patient_2009-04-08_FINAL.pdf

＊2：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.23（2008/11/13）を参照。

＊3：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.08（2009/04/16）を参照。

＊4：最新の添付文書と Medication Guide は下記のリンクを参照。
http://www.fda.gov/cder/foi/label/2009/125075s130lbl.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA 】Vol.7 No.08（2009/04/16），【WHO】Vol.7 No.08（2009/04/16），
【カナダ Health Canada】Vol.7 No.08（2009/04/16），Vol.7 No.04（2009/02/19），
【英 MHRA】Vol.7 No.03（2009/02/05）

◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体，尋常性乾癬治療薬〕海外：発売済

Vol.7（2009）No.09（04/30）R07

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2009 年 1 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－January 2009

FDA MedWatch

通知日：2009/03/06

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2009/jan09_quickview.htm

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2009/jan09.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

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Cimzia（certolizumab pegol）	○		○			○
Avelox（moxifloxacin hydrochloride）Tablets, 400 mg Avelox（moxifloxacin hydrochloride in NaCl injection）I.V., 160 mg/mL			○		○	
Celexa（citalopram hydrobromide）tablets Celexa（citalopram hydrobromide）solution Lexapro（escitalopram oxalate）tablets Lexapro（escitalopram oxalate）oral solution）			○			
Cymbalta（duloxetine hydrochloride）Delayed-Release Capsules 20, 30 and 60 mg			○			
Effexor ○R（venlafaxine HCl）Extended-Release Capsules and Effexor（venlafaxine HCl）Tablets			○			
Hycodan（hydrocodone and homatropine）Tablets			○	○	○	
Nicardipine Hydrochloride Injection 25 mg/Vial, 2.5 mg/ml			○	○		
Paxil（paroxetine HCl）tablets, Paxil（paroxetine HCl）CR tablets Paxil（paroxetine）oral suspension			○			

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Pexeva（paroxetine mesylate）tablets			○			
Pristiq（desvenlafaxine succinate）Extended-Release tablets			○			
Prozac（fluoxetine HCl）pulvules, Prozac（fluoxetine HCl）oral solution, and Prozac Weekly（fluoxetine HCl）delayed-release capsules			○			
Tygacil（tigecycline）			○	○	○	
Tyzeka（telbivudine）600 mg tablets			○			
Venlafaxine hydrochloride extended release tablets			○			
Zoloft（sertraline HCl）Tablets and Oral Concentrate			○			
ActoPlus Met（pioglitazone HCl plus metformin HCl tablets）, 15 mg/500mg and 15 mg/850 mg				○		
Duetact（pioglitazone HCl plus glimepiride fixed-dose combination tablets）, 30 mg/2 mg and 30 mg/4 mg				○		
Lotensin（benazepril hydrochloride）2.5, 5, 10 and 20 mg and Lotensin HCT（benazepril/hydrochlorothiazide）5/6.25, 10/12.5, 20/12.5 and 20/25mg Tablets				○		
Nexium IV（esomeprazole sodium）for Injection				○		
Nexium（esomeprazole magnesium）for Delayed-Release Capsules and Delayed-Release Oral Suspensions				○		
Plasma-Lyte 148 and 5% Dextrose Injection in Plastic Container and Plasma-Lyte 148 Injection in Plastic Container（includes Plasma-Lyte A Injection pH 7.4）				○		
Augmentin ES-600（amoxicillin/clavulanate potassium）600 mg/5 mL Powder for Oral Suspension					○	
Isentress（raltegravir potassium）400 mg tablets					○	○
Rapamune（sirolimus）Oral Solution Rapamune（sirolimus）Tablets					○	
Singulair（montelukast sodium）tablets, chewable tables and oral granules					○	○
Crestor（rosuvastatin calcium）Tablets						○
Vytorin（ezetimibe/simvastatin）Tablets						○

Vol.7（2009） No.09（04/30）R08

【 カナダ Health Canada 】

• 局所麻酔薬：重篤な有害事象との関連性

Association of topical anesthetics with serious adverse events

For Health Professionals

通知日：2009/03/02

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

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/emla_ametop_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日：2009/03/05）

◆AstraZeneca Canada 社および Smith & Nephew 社からの医療従事者向けドクターレター

Health Canada は AstraZeneca Canada 社および Smith & Nephew 社と協力して，局所麻酔薬〔lidocaine/prilocaine[*1]［‘Emla’］，tetracaine［‘Ametop Gel’］，薬局等での調剤など〕に関する重要な安全性情報を提供する。ここ数年，成人患者，小児患者ともに局所麻酔薬の過量使用に関連して死亡を含む重篤な有害事象の報告がある。

局所麻酔薬に関連したカナダの重篤な有害事象例が Canada Vigilance[*2] に報告されている。多くの症例は，成人がレーザー脱毛の前処置として体表の広範囲に局所麻酔薬を自己使用したことに関係していた。数例の小児症例では，使用は推奨用量内か推奨用量をわずかに上回っていたとみられる。有害事象発現時の用量および患者背景に関する情報がない小児の致死例が 1 件あった。

使用する局所麻酔薬が高濃度で多量であるほど，重篤な有害作用のリスクは上昇する。薬局で調剤した局所麻酔薬は，Health Canada 承認の局所麻酔薬よりも濃度が高い可能性がある。

- 局所麻酔薬の広範囲の体表への使用（多くの場合でレーザー脱毛の前処置としての使用）は，メトヘモグロビン血症，中枢神経系への有害性，心血管虚脱などの重篤な有害反応との関連性が認められている。
- 局所麻酔薬を体表に広範囲に使用した場合，傷や疾患のある皮膚に使用した場合，患部をビニールラップその他の包帯材で密封した場合は，患者に重篤な副作用が発現する可能性が高くなる。
- 小児では成人よりも重篤な有害事象のリスクが高い場合があるため，小児での局所麻酔薬使用中および使用後には厳密な観察を行うべきである。

局所麻酔薬は一般に，ワクチン接種や皮膚小手術などの処置前の皮膚麻酔を適応とする。製品表示では，無傷の皮膚に局所麻酔薬を使用する際は，吸収を促進するため密封包帯の使用が推奨されている。しかし，局所麻酔薬はレーザー脱毛前の皮膚麻酔にも広く使用されている。この目的で使用する場合に，局所麻酔薬を通常よりも広範囲で過剰に使用し，吸収を促進するためビニールラップで被覆することがある。このような過量使用と密封は，重篤な副作用のリスクを上昇さ

せる。

局所麻酔薬による全身性有害作用の症状としては，チアノーゼ，頭痛，傾眠状態，呼吸抑制，錯乱，痙攣，徐脈，低血圧，不整脈などが考えられる。

局所麻酔薬の処方の詳細，副作用，相互作用，過量使用時の処置の情報については製品モノグラフを参照すること。

参考情報

＊1：Lidocaine と prilocaine の合剤は国内では発売されていない。

＊2：Health Canada の医薬品有害事象報告プログラム。

◎Lidocaine〔リドカイン，アミド型局所麻酔薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Prilocaine〔プリロカイン，Propitocaine Hydrochloride（塩酸プロピトカイン，JAN），アミド型局所麻酔薬〕国内：発売済（合剤のみ）　海外：発売済

◎Tetracaine〔テトラカイン，エステル型局所麻酔薬〕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