

医薬品安全性情報 Vol.1 No.28 (2003. 10. 17)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

各国規制機関情報

・Estrogen 膾剤:子宮内膜の安全性〔英 MHRA〕	p.1
・落花生油を含有する医薬品〔英 MHRA〕	p.1
・Warfarin とクランベリ - ジューズの相互作用の可能性〔英 MHRA〕	p.2
・Thiomersal 含有ワクチンの安全性〔英 MHRA〕	p.3
・〔 Roxanol 〕 (morphine sulfate) 濃縮内服液〔米 FDA〕	p.3

各国規制機関情報 (2003.10.10 現在)

〔 英 MHRA 〕

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.29, September 2003 (2003.9.17)

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/currentproblems/cpsept2003.pdf>

1) Topical vaginal oestrogens: endometrial safety

Estrogen 膾剤:子宮内膜の安全性

HRTの安全性検証の一環として、CSMはestrogen膾剤の子宮内膜に対する安全性を検討した。処方医は以下の点に注意すること。

- ・この製剤の使用は概ね短期間だが、しばしば症状の再発時に安易に患者が繰り返し使用する。
- ・長期間estrogen単独を全身投与した場合、子宮内膜増殖症および子宮内膜癌のリスクを高める。
- ・Estrogen膾剤の全身での利用率 (availability) はあまりわかっていないが、大抵はprogestogenを併用せずに使われる。
- ・Estrogen膾剤の長期/反復使用に対する子宮内膜の安全性は不明である。

以上より、子宮のある女性に対しては以下の点を処方医に注意喚起する。

- ・Estrogen局所剤は、全身への吸収を最小限にするため最小有効量を使用すること。
- ・治療継続の必要性を再評価するため、治療は少なくとも年に1度は中断すること。
- ・治療中に不正出血または血斑が現れた場合は、子宮内膜の悪性疾患の可能性もあるので、子宮内膜の生検も含めて原因を調査する必要がある。

2) Medicines containing peanut (arachis) oil

落花生 (arachis) 油を含有する医薬品

落花生アレルギーの患者は、このような落花生油含有医薬品を避けること。

CSMは、落花生油を含有する医薬品に関連したアレルギー反応を検討した。医薬品用の落花生油は精製され、落花生蛋白は製造過程で除去されていないなければならない。しかし、ある研究では極少量の落花生蛋白が精製された落花生油に残存している可能性を明らかにした。

CSMは、落花生油含有医薬品への曝露が落花生蛋白に対する感作を起こすと結論するには、現在のところ不十分なエビデンスしかない。アレルギー反応のリスクは低いですが、使用上の注意として以下のよう

- ・落花生に対するアレルギーが分かっている患者は、落花生油含有医薬品を使うべきではない。
- ・落花生アレルギーと大豆アレルギーは関連性の可能性があるため、大豆アレルギーの患者も落花生油含有医薬品を避けるべきである。
- ・すべての落花生油含有医薬品は、表示に適切な警告を含むことが要求される。

3) Possible interaction between warfarin and cranberry juice

Warfarinとクランベリー・ジュースの相互作用の可能性

Warfarinを服用している患者は、クランベリー・ジュースの飲用を制限するか避けること。

クランベリー・ジュース (*Vaccinium macrocarpon*) はよく知られている飲み物であり、また膀胱炎の予防にも用いられる。

1999年以来CSMは、INR (国際標準比) に変化をきたす warfarin とクランベリー・ジュースの相互作用を示唆する5件の報告を受けている。

死亡例はクランベリー・ジュースの飲用開始 6週後にINRが劇的に増加した (INR>50) 男性である。この患者は、胃腸および心膜の出血により死亡した。患者がクランベリー・ジュースの飲用中、2例では、それほど急激ではないがINRが増加した。うち1例ではwarfarinのより低い用量で安定し、もう1例ではクランベリー・ジュースの中止でINRが治療域に戻った。別の例ではINRが総じて不安定で、他例ではINRの減少が報告された。

クランベリー・ジュースは、チトクロームP450の活性を阻害することで知られているフラボノイド等の種々の抗酸化物質を含有し、warfarinは優先的にP450の分子種CYP2C9で代謝されるため、この相互作用は生物学的に説明できる。クランベリー・ジュースのブランドが異なると、成分はさまざまで、薬物相互作用の潜在性に影響を与える可能性がある。クランベリー・ジュースの成分がCYP2C9を阻害することでwarfarinの代謝を阻害するか、または他の方法で相互に作用するのかは、さらに研究を必要とする。

現段階では、warfarinを服用している患者はクランベリー・ジュースの飲用を制限するか避ける方がよいと助言している。



ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium, クマリン系抗凝固剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

4) Safety of thiomersal-containing vaccines

Thiomersal含有ワクチンの安全性

小児における神経発達に対する副作用のエビデンスはない。

Thiomersalは60年以上にわたって、数種のワクチンの製造過程の初期段階において、または防腐剤として重要な役割を果たしているethylmercury含有化合物である。

現在、英国で一般的に使用されているthiomersalを含む小児用ワクチンは、全細胞百日咳ワクチンとジフテリア・破傷風トキソイドを含む混合ワクチン(DTwP)とジフテリア・破傷風混合ワクチンである。ある種のインフルエンザおよびB型肝炎ワクチンにも、thiomersalを含有する。

乾燥弱毒生麻疹・おたふくかぜ・風疹混合ワクチン(MMR)、インフルエンザ菌b型(Hib)抱合ワクチン、経口ポリオワクチン、C型髄膜炎ワクチン、BCGワクチンには、thiomersalを含有しない。

Thiomersal中の水銀が、小児の脳の発達に影響を与える可能性があるという懸念がある。CSMはこの問題に関して得られた情報を精査し、ワクチンに含まれる程度の極少量のthiomersalの神経系に対する副作用のエビデンスはないと結論した。

WHOのGACVS(Global Advisory Committee on Vaccine Safety)もこの問題を検討しており、ワクチン中のthiomersalに曝露された乳児、小児、または成人において毒性のエビデンスはないと、2002年11月に結論付けている。

神経系に対する副作用がワクチン中のthiomersalにより起きるとする確固とした根拠はないが、EMAは予防的措置として、thiomersalを含まないワクチンの使用奨励を勧告した。CSMもこの勧告を支持し、奨励している。製造会社はワクチン中のthiomersalを除去または減じるよう積極的に取り組んでいる。

Thiomersal含有ワクチンの安全性に関するより詳細な情報は、MHRAのウェブサイトに掲載されている(www.mhra.gov.uk)。

CSMは本問題を今後も綿密に検証していくとしている。

[米 FDA] MedWatch 2003 Safety Alert (web 掲載日 2003.10.8, 通知日 2003.6.13)

Roxanol (morphine sulfate) Concentrated Oral Solution

[Roxanol] (morphine sulfate) 濃縮内服液

高濃度 morphine sulfate 内服液の不慮の過量投与により、重篤な有害事象および死亡事故が発生した。それらの事例のほとんどは、ミリグラム単位で処方された morphine 内服液が製品のミリリットル単位に間違って換算され、20 倍の過量投与の結果となったものである。例えば、5mg の処方量は morphine sulfate 濃縮液の 5 mL (100 mg) として間違って投与された。

患者が適切な用量の morphine sulfate 内服液を受け取ることができるように、下記の事項を含む morphine sulfate 内服液の処方箋を書くこと。

処方箋中に記載すること

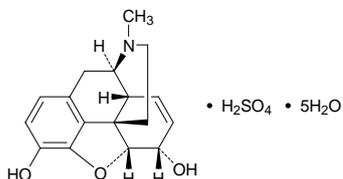
(1) 処方される morphine sulfate 内服液の濃度、および(2) 処方箋に書かれたミリリットル(mL もしくは cc) 量に相当する意図されたミリグラム(mg) の morphine 量。

例：用量 15mg の morphine 内服液は以下のように記されるべきである。

['Roxanal'] 20 mg/mL ラベルに記載: 15 mg (0.75 mL または cc) 4 時間毎 必要時 調剤: 30 mL
--

調剤過誤の可能性を避けるため、処方箋に morphine sulfate 内服液の適切な濃度を記すことは重要である。もしも指定された morphine sulfate 内服液が入手できないなら、処方医に連絡をとること。

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2003/roxanol.htm>



硫酸モルヒネ (Morphine Sulfate, opioid μ agonist) 国内：発売済 海外：発売済

【カナダ Health Canada】

該当情報なし

【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 中野, 山本