

# 医薬品安全性情報 Vol.1 No.33 (2003. 11.21)

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

- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2003年8月)〔米 FDA〕…………… p.1
- ・妊娠リスク評価モニタリング・システム(PRAMS), 2000〔米 CDC〕…………… p.2
- ・Health Canada は抗うつ剤 nefazodone の販売中止を監視〔カナダ Health Canada〕…………… p.3
- ・心臓移植患者における[‘Zenapax’](daclizumab)に関連した致死率上昇の可能性〔カナダ Health Canada〕…………… p.5

### 各国規制機関情報(2003.11.14 現在)

#### 〔英 MHRA 〕

該当情報なし

#### 〔米 FDA 〕MedWatch(web 掲載日 2003.11.7)

**Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - August 2003**

#### FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2003年8月)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版(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になった項目とその小見出し、禁忌または警告、及び新規または更新された安全性情報が掲載されている。

(表)

〔略号:C(CONTRAINDICATIONS) = 禁忌, BW (BOXED WARNING) = 枠組み警告,

W (WARNINGS) = 警告, P(PRECAUTIONS) = 使用上の注意, AR (ADVERSE REACTIONS) = 副作用〕

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Isotretinoin	Accutane Capsules					
Zanamivir	Relenza Oral for Inhalation					
Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder	Advair Diskus					
Salmeterol Xinafoate	Serevent Inhalation Aerosol					
Salmeterol Xinafoate Inhalation Powder	Serevent Diskus					
Fludarabine	Fludara for Injection					
Metolazone	Mykrox Tablets					
Nafcillin Sodium Injection	Nallpen					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
3% Sorbitol Urologic Irrigation Solution	3% Sorbitol Urologic Irrigation Solution					
Cefixime	Suprax Tablets and Oral Suspension					
Metolazone	Zaroxolyn Tablets					
Clindamycin Phosphate Vaginal Cream	Cleocin					
Misoprostol	Cytotec Tablets					
Mefloquine Hydrochloride	Lariam Tablets					
Amlodipine and Benazepril Hydrochloride	Lotrel Capsules					
Potassium Chloride	Micro-K Extencaps Extended-Release Capsules					
	Micro-K 10 Extencaps Extended-Release Capsules					
Ketoprofen	Orudis Capsules and Extended-Release Capsules					
Repaglinide	Prandin Tablets					
10% Arginine Hydrochloride Injection	R-Gen 10					
Tiludronate Disodium	Skelid Tablets					
Leuprolide Acetate Implant	Viadur					
Refoecoxib	Vioxx Tablets and Suspension					
Nelfinavir Mesylate	Viracept Oral Powder and Tablets					
Rabeprazole Sodium	Aciphex Delayed-Release Tablets					
Morphine Sulfate Controlled-Release	MS Contin Tablets					
Lansoprazole	Prevacid Delayed-Release Capsules					
	Prevacid for Delayed-Release Oral Suspension					
	Prevacid SoluTab Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets					
	Disintegrating Tablets					
Valacyclovir Hydrochloride	Valtrex Caplets					

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/aug03\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/aug03_quickview.htm)

[ 米 CDC ] (2003.11.14)

**Surveillance for Selected Maternal Behaviors and Experiences Before, During, and After Pregnancy: Pregnancy Risk - Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2000 - 妊娠リスク評価モニタリング・システム (PRAMS), 2000**

**- 妊娠前, 中, 後における主要な母性行動および経験の調査**

問題/状態: さまざまな母性行動および経験が, 母親と新生児の両方にとって健康を損なう結果と関連している。例えば, 妊娠前は葉酸の不十分な摂取, 妊娠中は高血圧等の入院が必要な合併症, 妊娠後は早期退院した新生児の不適切なフォローアップといったことが起こる可能性がある。母性行動および経験に関する情報は傾向をモニターし, 行動と健康結果の関係の理解を深め, プログラムを計画・評価し, 政策決定を行い, Healthy People 2010 の方針 (US Department of Health and Human Services. Healthy People 2010. 2nd. ed. with understanding and improving health and objectives for improving health [2 vols.]. Washington DC: US Department of Health and Human Services, 2000) の進展に向けモニターする必要がある。

対象報告期間: この報告は 2000 年のデータを対象としている。

システムの概要: 妊娠リスク評価モニタリング・システム (PRAMS) は, 31 州と New York 市で生産児を出産した女性に妊娠前, 中, 後に起きた母性行動および経験の中から選択し, 自己報告をモニターするようデザインされ, 実施されている, 州および住民に基づいた監視システムである。PRAMS は, ミックスド・モード・データ収集法を用いている; 3 種類の自己記入調査書が母親に郵送され, 応答のない者には電話で追跡調査が行われた。PRAMS データは, 生産児を出産した女性における種々の周産期保健

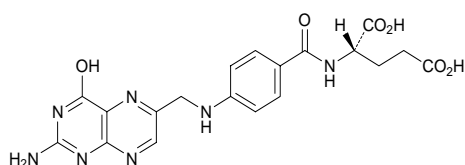
行動および経験の州規模の推定に用いられる。このレポートでは、19 州の 2000 年の 4 指標(マルチビタミンの使用、妊娠関連合併症、新生児の健康診断、産後の避妊薬の使用)について調査した。

結果:2000 年では、妊娠の前月に週に 4 回以上マルチビタミンを使用している患者の割合が、19 州において 25.0 - 40.7%であった。入院を必要とする妊娠合併症を起こした患者の割合は、8.8 - 16.3%であった。早期(産後 48 時間以内)退院新生児の 1 週間以内の健康診断の割合は、51.5 - 88.6%であった。産後の避妊薬の使用割合は、77.9 - 89.9%であった。

考察:PRAMS のデータは、マルチビタミンの使用で測定された葉酸の消費で、19 州が Healthy People 2010 の指針をかなり下回っていることを示唆している。新生児健康診断のデータからは、早期退院新生児の半数において治療指針が守られていないことがわかる。しかし、この 4 指標における傾向を評価するには、さらに数年のデータを要する。

公衆衛生措置:州の母子保健プログラムは、これらの住民をベースにしたデータを Healthy People 2010 の方針の進展に向けモニターし、治療ガイドラインの遵守度を評価し、他の保健行動の患者割合変化の判断に用いることができる。これらのデータは、母子の健康に影響を与える政策の決定者との共有が可能である。有害な転帰と関連する母性行動および経験のデータを提供することにより、PRAMS は母性保護を推進し、新生児致死率を低減するという CDC の 2 つのイニシアチブに関する取り組みをサポートする。

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5211a1.htm>



葉酸 (Folic Acid, ビタミン剤) 国内:発売済 海外:発売済

## 【カナダ Health Canada】

### 1. Health Canada is overseeing the market withdrawal of the antidepressant drug nefazodone (2003.11.10)

#### Health Canada は抗うつ剤 nefazodone の販売中止を監視

Health Canada は抗うつ剤 nefazodone の販売中止を監視している。この措置は、nefazodone が重篤な肝関連の副作用を生じるリスクを持つという Health Canada の安全性評価に応じたものである。このリスクは非常にまれなものであるが、カナダで現在使用可能なその他の類似の抗うつ剤と比較して大きなリスクを持つ。

Nefazodone は 1994 年に承認された処方箋薬で、Bristol-Myers Squibb Canada 社により、[‘Serzone’] という商品名で販売された。以下のような後発医薬品としても販売されている。[‘Lin-Nefazodone’] (Linson Pharma 社), [‘Apo-Nefazodone’] (Apotex 社), [‘Nefazodone’] (Pharmel 社), [‘Dom-Nefazodone’] (Dominion Pharmacal 社), [‘Novo-Nefazodone-5HT2’] (Novopharm 社), [‘PMS-Nefazodone’] (Pharmascience 社), および [‘Gen-Nefazodone’] (Genpharm 社)。

Health Canada は 1994 年から昨年終りまでに、nefazodone 製品に関連すると疑われる 1 件の死亡例を含む、肝関連の副作用のカナダにおける少なくとも 38 件の症例報告を把握している。今年初めに、nefazodone 製品の製造者に医薬品の安全性を裏付けるために、Health Canada は利用可能な最新の科学的データを提出するよう求めた。Health Canada はこのデータを科学的な文献からの最新の情報とともに評価し、リスクの少ないその他の類似の抗うつ剤が使用可能であるため、カナダでの nefazodone の販売は中止されるべきであると結論付けた。

Bristol-Myers Squibb 社および Linson Pharma 社は、2003 年 11 月 27 日からの nefazodone 製品の販売中止に合意した。Health Canada は、その他の nefazodone の製造者にカナダ市場から製品を直ちに回収することを確実に行うよう指示した。Nefazodone 製品を服用している患者が、適切な代替治療について主治医と相談するための時間を考慮に入れて、移行期間が設けられた。抗うつ剤の服用を急に中止することはリスクがあるため、この期間は患者にとって重要である。

Health Canada は nefazodone を服用している患者は代替治療を準備するため、できる限り早く主治医に相談することを勧める。Health Canada は、また、患者が nefazodone を含む製品を服用することにより以下のような副作用のある場合は主治医に連絡するようにアドバイスする。

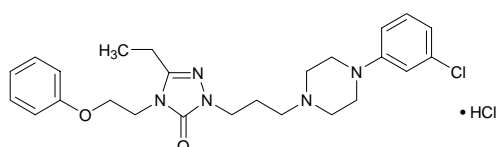
・黄疸(皮膚もしくは白目の黄変)、茶色の尿、悪心、嘔吐、異常な倦怠感、脱力、胃もしくは腹痛、食欲不振

Health Canada は、2001 年 7 月の時点で、カナダ国民に最新の情報を知らせるため nefazodone に関する勧告を出した。Health Canada は、また、2001 年 6 月に nefazodone の製造者からのドクターレター発表を監視指導し、1999 年に 2 報の Canadian Adverse Reaction Newsletter を発行し情報を提供している。

Nefazodone は、1993 年から国際的に使用されている。今年初め、Bristol-Myers Squibb 社はヨーロッパ市場から[‘Serzone’]を回収し、スペインおよびトルコの両国は販売を一時停止した。

米国ではまだ nefazodone が販売されているが、2002 年に FDA は Bristol-Myers Squibb 社にこの薬についての最新のリスクの情報および処方情報の変更を医療従事者向けのレターを発行することを要請した。

[http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2003/2003\\_83.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2003/2003_83.htm)



塩酸ネファゾドン [Nefazodone Hydrochloride, serotonin<sub>2</sub> antagonist/reuptake inhibitor]

国内: Phase II (中断) (2003/08/06 現在) 海外: 発売済

## 2. Possible increase in mortality associated with ['Zenapax'](daclizumab) in cardiac transplant Patients (通知日 2003.11.6, web 掲載日 2003.11.11)

### 心臓移植患者における['Zenapax'](daclizumab)に関連した致死率上昇の可能性(医療従事者向)

上記の情報の重要性から, Product Monograph を心臓移植における臨床試験で見られた死亡率の増加の記述と, 過敏症反応に関する最新情報を含めたものに改訂する。

['Zenapax']は, 心臓移植をした患者における, 急性の臓器拒絶反応の予防に適応がないことに注意すること。

- ・['Zenapax']と cyclosporin, mycophenolate mofetil および副腎皮質ホルモンとの併用は, 心臓移植患者における顕著な免疫抑制に起因する致死的な感染症による死亡率の増加に関連している可能性がある。
- ・抗リンパ球抗体療法の併用は, 致死的な感染症のいくつかの症例では, 要因の一つであるかもしれない。
- ・類似した IL-2 受容体アンタゴニストに見受けられるように, アナフィラキシーを含む重篤で急性の過敏症反応が, ['Zenapax']への初回曝露と再曝露の両方において観察されている。

心臓移植における臨床試験: Cyclosporin, mycophenolate mofetil および副腎皮質ホルモンとの併用時に, プラセボと比べ daclizumab で急性拒絶反応の発生率が低下するかどうかを判定するために, 心臓移植における臨床試験が実施された。試験は二重盲検で, 434 人の患者を daclizumab (n=216) またはプラセボ (n=218) に無作為に割り付けた。プラセボを服用している患者に比べ, daclizumab を服用している患者では, 6ヶ月および12ヶ月での死亡率の上昇が観察された (daclizumab, プラセボの順に, 6ヶ月で 7%, 5%, 12ヶ月で 10%, 6%)。

この試験は二重盲検のため, プラセボ群かもしれない患者を保護するために, 治験医師がポリクローナル抗リンパ球療法を併用したケースがあり, 同様に daclizumab を投与されている患者も同療法を受けた。この行き過ぎた免疫抑制と, 二重の抗体療法を受けた daclizumab 投与患者における感染症の発現率により, 死亡率の差異の大部分は説明が可能である。抗リンパ球抗体療法の併用も, 致死的な感染症のいくつかの症例においては, 要因の一つである可能性がある。

過敏症反応: アナフィラキシーを含む重篤で急性 (24 時間以内に発生) の過敏症反応が, ['Zenapax'] への初回曝露と再曝露の両方において観察されている。このような反応には, 低血圧, 気管支痙攣, 喘鳴音, 喉頭浮腫, 肺水腫, チアノーゼ, 低酸素症, 呼吸停止, 不整脈, 心停止, 末梢性浮腫, 意識消失, 発熱, 発疹, 蕁麻疹, 発汗, そう痒症かつ/または注射部位反応が含まれる可能性がある。重篤な過敏症反応が生じた場合は, ['Zenapax']による治療は永久に中止すべきである。アナフィラキシーを含む重篤で急性の過敏症反応治療は, 速やかに行われるべきである。以前に, ['Zenapax']を投与された患者は, 細心の注意を払って次の治療に再曝露されるべきである。再投与の潜在的リスク, 特に免疫抑制に関連するものは, 不明である。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/zenapax\\_\(daclizumab\)\\_nth\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/zenapax_(daclizumab)_nth_e.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/zenapax\\_\(daclizumab\)\\_nth\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/zenapax_(daclizumab)_nth_e.html)

Daclizumab (IL-2 antagonist, 免疫抑制剤) 海外: 発売済

Immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal clone 1H4 gamma-chain anti-human interleukin-2 receptor), disulfide with human-mouse monoclonal clone 1H4 light chain, dimer

【 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