

医薬品安全性情報 Vol.11 No.06 (2013/03/14)

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)】

- Codeine:扁桃摘出術/アデノイド切除術後の小児での使用に対する枠組み警告・禁忌を追加2
- Acetaminophen:過量服用について消費者に注意喚起6
- 2012年7～9月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について8
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2013年1月)9

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Cyproterone acetate 2 mg/ethinylestradiol 35 µg (['Diane 35']など):レビュー開始11

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

- 薬剤師, 一般開業医 (GP), 一般市民からの副作用報告を促進するキャンペーンを開始14

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.11 (2013) No.06 (03/14) R01

【 米 FDA 】

●Codeine:扁桃摘出術/アデノイド切除術後の小児での使用に対する枠組み警告・禁忌を追加
Safety review update of codeine use in children; new Boxed Warning and Contraindication on use after tonsillectomy and/or adenoidectomy

Drug Safety Communication

通知日:2013/02/20

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm339112.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM339116.pdf>

この更新情報は、2012年8月15日付FDA Drug Safety Communication^Aの続報である。



特定の小児において扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術の後にcodeineを使用した^{*1}場合の安全性懸念が知られているが、FDAはそれに対処する新たな措置を講じたことを国民一般に通知する。閉塞性睡眠時無呼吸症候群のため扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受け、鎮痛薬としてcodeineを使用した小児の死亡例が報告されている。Codeineは肝臓でモルヒネに変換される。死亡した小児はcodeineのultra-rapid metabolizerであったというエビデンスが示されていた。Ultra-rapid metabolizerは遺伝的にcodeineの肝代謝能が高く、codeineを致死量または生命を脅かす量のモルヒネに変換するおそれがある。

扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術の後の疼痛管理にcodeineを使用する場合のリスクに関し、「枠組み警告」^Bがcodeine含有製品の添付文書に新たに追加される。そのような患者へのcodeineの使用を制限するため、「禁忌」^Cも追加される。添付文書の「警告/使用上の注意」、「小児への使用」、「患者カウンセリング情報」の各項も改訂される。

2012年8月にFDAは、扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受けた後codeineを使用し、かつcodeineのultra-rapid metabolizerであるエビデンスが示された小児で、死亡や重篤な有害事象が発生したため、codeineの安全性についてレビュー中であると発表した^A。FDAは、codeineを使用している小児での過量摂取例や死亡例が他にもないか、またこのような有害事象が別の治療状況でも起こっていないか確認するため、包括的な安全性レビューを実施した。重篤な有害事象と死亡例の多くは、閉塞性睡眠時無呼吸症候群のため扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受けた後にcodeineを使用した小児で起こっていた(「データの要約」参照)。それらの小児はすでに呼吸器系の基礎疾患を有していたため、codeineが体内で急速にモルヒネに変換された結果、呼吸困難を特に起こしやすかった可能性がある。しかし、codeineのultra-rapid metabolizerの可能性

^A 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.10 No.18 (2012/08/30) 参照。

^B FDA として最も強い警告

^C ある医薬品を特定の患者に使用すべきではないことを FDA が強く勧告する公式手段

がある小児を識別することは容易ではないことから、この禁忌は、扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受ける小児すべてに適用される。

医療従事者は、扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受ける小児での術後疼痛管理に、別の鎮痛薬を処方すべきである。これらの手術を受けた小児の鎮痛にcodeineを使用すべきではない。

小児での他の種類の疼痛の管理については、ベネフィットがリスクを上回ることが予測される場合にのみ、codeineを使用すべきである。

親と介護者は、小児に異常な眠気、錯乱、呼吸困難、あるいは喘鳴(noisy breathing)がみられた場合、それらは過量摂取の徴候であるため、**直ちにcodeineの使用を中断して医師の診察を受けさせること。**

◇Codeineについて

- 軽度～やや重度(mild to moderately severe)の疼痛の治療に用いられるオピオイド系鎮痛薬
- 通常、他の医薬品との併用で、咳嗽の緩和にも用いられる。
- 単一成分製剤、acetaminophenやaspirinとの合剤、および一部の咳止め・かぜ薬の成分として市販されている。
- 2011年に米国の院外薬局で、約170万人の小児患者(0～17歳)に対し、codeineとacetaminophenとの合剤、またはcodeine単一成分製剤の処方が調剤された¹⁾。

◇医療従事者向け追加情報

- 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の小児で、扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受けた後にcodeineを使用し、死亡した例が報告されている。この小児はチトクロムP450 2D6(CYP2D6)遺伝子多型のためcodeineのultra-rapid metabolizerであるというエビデンスがあった。このような小児は、codeineのモルヒネへの変換速度が速いため、呼吸抑制作用を特に強く受ける可能性がある。
- このような治療状況では、日常検査としてのCYP2D6遺伝子型検査は推奨されない。正常な代謝の患者でも、codeineがultra-rapid metabolizerと同程度の濃度のモルヒネに変換されることがあるためである。
- このような治療状況でのcodeineの使用を今後禁忌とするため、扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受ける小児には別の鎮痛薬を処方すること。
- 他の種類の疼痛のある小児については、ベネフィットがリスクを上回ることが予想される場合にのみ、codeineを処方すべきである。
- 他の種類の疼痛のためcodeineによる治療を受けている小児については、呼吸状態を緊密にモニターすること。親や介護者に対し、モルヒネの過量摂取の徴候がないかよく観察するよう助言すること。
- Codeine含有医薬品を処方する際、最低有効量で最短期間とすること。

- 親や介護者に対し、小児がモルヒネの過剰摂取の徴候を示した場合、直ちにcodeineの使用を中断して医師の診察を受けさせるよう助言すること。
- Codeineに関わる有害事象を、FDAのMedWatch^Dに報告すること。

◇データの要約

FDAは、codeineを使用している小児での過量摂取例や死亡例を明らかにし、このような有害事象が他の治療状況でも起こっていないか確認するため、小児へのcodeine使用について包括的な安全性レビューを実施した。FDAはまず2012年8月発行のDrug Safety Communication^Aで、小児でのcodeineの安全性をレビュー中であると国民一般に通知した。これは、扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術を受けた後にcodeineを使用した小児で、死亡や重篤な有害事象が発生したためである。

1969年～2012年5月1日のFDA有害事象報告システム(AERS)^Eデータベースを検索した結果、codeineに関連した小児の死亡(n=10)と過量摂取(n=3)が13例特定された。このうち7例は医学文献にも取り上げられていた²⁻⁵⁾。患者の年齢は21カ月～9歳であった。症例のほとんど(13例中11例)は、アデノイド口蓋扁桃を摘出した患者(n=8)かまたは気道感染患者(n=3)であったと報告された。ほとんどの場合、小児は適切な用量のcodeineを使用していると考えられた。文献で取り上げられた7人の小児では、チトクロムP450 2D6(CYP2D6)代謝に関する遺伝子型に言及されており、3人がultra-rapid metabolizer、3人がextensive metabolizerであり、1人がultra-rapid metabolizerである可能性の高い小児であったことが記載されていた。

FDAは他のデータソースにもあたり、他に症例がないか調べた。FDAは、扁桃摘出術および/またはアデノイド切除術の後の死亡と主要な疾患についてAmerican Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery(米国耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会)が医師対象に実施した調査をレビューした。得られた情報は限られていたが、アデノイド口蓋扁桃摘出術後に死亡した3歳の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者1人はultra-rapid metabolizerと確認され、アデノイド口蓋扁桃摘出術後に死亡した12歳の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者1人は、剖検で高濃度のモルヒネが確認されたことから、ultra-rapid metabolizerであった疑いがある⁶⁾。

文 献

- 1) IMS Health, Total Patient Tracker (TPT). Year 2011. Data extracted January 2013.
- 2) Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N. Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant - an ultra-rapid metabolizer. *Paediatr Anaesth* 2007;17:684-7.
- 3) Hermanns-Clausen M, Weinmann W, Auwärter V, Ferreirós N, Trittler R, Müller C, et al. Drug dosing error with drops: severe clinical course of codeine intoxication in twins. *Eur J Pediatr* 2009;168:819-24.

^D MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^E Adverse Event Reporting System (現 FAERS)

- 4) Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 2009;361:827-8.
- 5) Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics* 2012;129:e1343-7.
- 6) Goldman JL, Baugh RF, Davies L, et al. Mortality and major morbidity after tonsillectomy: etiologic factors and strategies for prevention. *Laryngoscope* 2013. In press.

関連情報

- FDAのcodeine関連情報サイト:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118108.htm>
- 手術後の小児患者にcodeineを使用した場合のリスクに関する消費者向け情報:
Post-Surgery Codeine Puts Kids at Risk
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm315497.htm>

参考情報

- *1: 米国において、扁桃肥大のある小児での閉塞性睡眠時無呼吸症候群はまれではなく、根治的治療としてアデノイド口蓋扁桃摘出術がよく行われている。術後の鎮痛薬として、コデインがよく処方される。(上記文献4より)

薬剤情報

©Codeine〔コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate (JP), 麻薬性鎮咳薬, 鎮痛薬〕
国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.06 (03/14) R02

【 米 FDA 】

●Acetaminophen: 過量服用について消費者に注意喚起

Don't Double Up on Acetaminophen

For Consumers

通知日: 2013/02/11

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm336581.htm>

あなたにインフルエンザの症状がみられ、この2日間、症状緩和のため数時間毎に感冒薬を服用していたとする。その日遅くになって頭痛が生じ、痛み止めとしてacetaminophenの錠剤を手にとろうとする。

ここで一旦手を止めてほしい。

600以上もの医薬品(処方箋薬およびOTC薬)に、疼痛緩和や解熱のためacetaminophenが有効成分として含まれていることは、それほど認識されていないであろう。これらの医薬品は、慎重に正しく服用した場合には安全かつ有効となり得る。しかし、acetaminophenを過量に服用すると、重度の肝障害が生じる可能性がある。

Acetaminophenは、頭痛、筋肉痛、月経痛、風邪、咽喉痛、歯痛、背部痛といった軽度～中等度の疼痛の緩和や解熱に用いられる一般的な医薬品である。Acetaminophenは合剤(2種類以上の症状に対処するため有効成分を2種類以上含有する)にも含まれている。



◇風邪とインフルエンザの季節

米国国立衛生研究所(NIH)^Aによれば、米国人は1年あたり延べ10億回風邪に罹患し、20%もの米国人がインフルエンザに罹患する^B。また、米国人10人中7人が風邪や咳、インフルエンザの症状管理にOTC薬を使用している。

FDAの上級医務官であるFathia Gibril医師によれば、風邪やインフルエンザの症状を緩和しようとする消費者は、これらの症状の管理に使用される合剤に、acetaminophenが他の多くの有効成分とともに含有されていることを認識していない場合がある。「2種類以上の医薬品を同時に服用した場合は、肝障害リスクが生じる可能性がある」と同医師は述べている。

Acetaminophenの過量服用による症状は、発現するまでに多くの日数を要することがあり、症状が現れても、インフルエンザや風邪の症状に類似していることがある。成人での現行のacetaminophen最大推奨用量は1日あたり4,000 mgであり、この用量を超過しないため以下に留意すべきである。

・Acetaminophenを含有するOTC製品を2種類以上同時に服用しない。

^A National Institutes of Health

^B 米国保健社会福祉省(HHS)の‘FLU.GOV’のサイトによれば、1年で約5～20%の米国人がインフルエンザに罹患する。(訳注) http://www.flu.gov/about_the_flu/seasonal/index.html#

- Acetaminophenを含有する処方箋薬とOTC製品を同時に服用しない。
- Acetaminophenを含有するいかなる製品も、推奨用量を超えて服用しない。

◇医療従事者に相談する

Acetaminophenは、codeine, oxycodone, hydrocodoneのような鎮痛薬との合剤として、多くの一般的な処方箋薬に使用されている。FDAは、2011年1月時点で米国でのacetaminophenに関連した肝障害例の原因のほぼ半数が、acetaminophen含有処方箋薬の過量服用であったことを報告した。患者は、担当の医療従事者から薬剤の処方を受けた際に、その薬剤がacetaminophenを含有するか必ず確認するとともに、現在服用している他のすべての薬剤(処方箋薬およびOTC薬)やサプリメントについて、医療従事者に伝えるべきである。

小児用のacetaminophen含有医薬品の場合には、“Drug Facts”(OTC薬のラベル表示)の「用法」の項を参照すると、医薬品を与えようとする小児にその医薬品が適切かどうかや、どのくらいの用量を使用すべきかがわかる。その小児の体重または年齢に対応する用量がラベル表示に記載されておらず、与える用量が不明な場合は、薬剤師または医師に尋ねるべきである。

Acetaminophen含有医薬品の使用を検討している患者は、肝疾患がある(または過去に罹患した)かどうかについて担当の医療従事者に伝えるべきである。

Acetaminophenとアルコールの組み合わせも良くない場合がある。1日に3杯以上(three or more alcoholic drinks a day^c)飲酒する人は、acetaminophen含有医薬品を使用する前に担当の医療従事者に必ず相談すること。

関連情報

- FDAのacetaminophen関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm165107.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.19 (2011/09/15)

薬剤情報

◎Paracetamol [アセトアミノフェン, Acetaminophen (JP, USP), 非ピリン系解熱鎮痛薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

^c 米国国立衛生研究所の National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism によれば、one "standard" drink を純アルコール約 14 g を含むアルコール飲料としている。下記サイト参照。(訳注)

<http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/standard-drink>

Vol.11 (2013) No.06 (03/14) R03

【 米 FDA 】

●2012年7～9月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について
**Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse
Event Reporting System (FAERS) between July – September 2012**

Surveillance

通知日:2013/02/11

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm334542.htm>

表は、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベースを用いて2012年7～9月期に特定した重篤なリスクのシグナルや新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDAは、本表に医薬品を掲載したことにより、表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち本掲載は、FDAがその医薬品に関して安全性検討事項(potential safety issue)を特定したことを示しているが、当該医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDAは、さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に、添付文書の改訂要求、REMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)策定の要求、リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集などさまざまな措置を取ることがある。

FDAは、医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより、医療従事者がその医薬品を処方しないよう、あるいは患者が使用を中止するよう指示しているわけではないことを強調したい。本表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は、担当医に相談すること。FDAは、個々のシグナルや新たな安全性情報の評価を完了した時点で、必要に応じて一般向けに追加の情報提供を行う。

^A FDAの有害事象報告システムは、2012年9月10日から従来の名称”AERS”より”FAERS”(FDA Adverse Event Reporting System)に変更された。(訳注)

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

表:FAERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2012年7~9月)

製品名:一般名[‘販売名’] または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報 (2012年12月1日時点)
Ofatumumab [‘Arzerra’]	ウイルス感染	FDA は現行の添付文書(ウイルス感染に関する記載あり)が適切かを判断するため、本件の評価を継続している。
Lacosamide [‘Vimpat’]	好中球減少症	FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Dalfampridine [‘Ampyra’]	アナフィラキシー	FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
[‘Banana Boat’]日焼け止め スプレー	易引火性	Drug Safety Recall 参照* ¹ 。 FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。

* 1: <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm324824.htm>

Vol.11 (2013) No.06 (03/14) R04

【米FDA】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2013年1月)

2013 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—January

FDA MedWatch

通知日:2013/02/08

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm338038.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を掲載している^A。

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), PI(Patient Information):患者用情報,

PCI(Patient Counseling Information):患者カウンセリング情報

^A FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目と小見出しや、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Brilinta (ticagrelor) 90 mg Tablets		○			○	MG
Complera (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) 200 mg/25 mg /300 mg fixed dose combination (FDC) tablets		○	○	○	○	PCI
Prozac (fluoxetine HCl) 10 mg, 20 mg, and 40 mg capsules Prozac (fluoxetine HCl) delayed-release 90 mg capsules		○	○	○		MG
Symbyax (olanzapine and fluoxetine HCl) Capsules 3 mg/25 mg, 6 mg/25 mg, 12 mg/25 mg, 6 mg/50 mg, 12 mg/50 mg		○	○	○	○	PCI/ MG
Ampyra (dalfampridine)			○	○		PCI
Bentyl (dicyclomine hydrochloride, USP) Capsules/Tablets 10 mg, 20 mg Bentyl (dicyclomine hydrochloride, USP) Injection 10 mg/mL			○	○	○	
Cancidas (caspofungin acetate)			○	○	○	PCI
Ciprofloxin			○	○	○	
Fanapt (iloperidone) 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, and 12 mg tablets			○	○	○	
Gelnique (oxybutynin chloride), 3 percent gel			○	○		
Heparin Sodium in 5 percent Dextrose Injection in Excel			○			
Heparin Sodium in 0.9 percent Sodium Chloride Injection in Excel			○			
Lipofen (fenofibrate) Capsules, 50 mg and 150 mg			○	○	○	
Peridex (chlorhexidine gluconate) Oral Rinse, 0.12 percent			○			PI
Pre-Scrub (chlorhexidine gluconate) 4 percent Surgical Hand Scrub			○			
Reyataz (atazanavir sulfate), 100 mg, 150 mg, 200 mg and 300 mg capsules			○	○	○	PCI/ PPI
Stelara (ustekinumab)			○	○		MG
Triglide (fenofibrate) Tablets, 50 mg and 160 mg			○	○	○	
Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Tablets, 250 mg/125mg and 500 mg/125 mg Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Powder for Oral Suspension Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Chewable Tablets Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Tablets, 875mg/125 mg Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Oral Suspension Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Chewable Tablets				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Clolar (clofarabine) Injection				○	○	
Kaletra (lopinavir/ritonavir) 133.3 mg/mL/33.3 mg/mL soft gelatin capsules Kaletra (lopinavir/ritonavir) 80/20 mg/mL oral solution and 100/25mg and 200/50mg tablets				○		PCI/MG
Norvasc (amlodipine besylate) 2.5 mg, 5.0 mg and 10 mg Tablets				○		
TriLuma (fluocinolone acetonide, 0.01 percent, hydroquinone, 4 percent, tretinoin, 0.05 percent) Cream				○		
Proscar (finasteride) 5mg Tablets					○	
Tyzeka (telbivudine) 600 mg Tablets and 100 mg/5 mL Oral					○	
Dulera (mometasone furoate/formoterol fumarate) Inhalation Aerosol						MG
Opana ER (oxymorphone hydrochloride extended-release) Tablets, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, and 40 mg						PCI

Vol.11 (2013) No.06 (03/14) R05

【 EU EMA 】

●Cyproterone acetate 2 mg/ethinylestradiol 35 µg ([‘Diane 35’] など) : レビュー開始

Start of review of Diane 35 and other medicines containing cyproterone acetate 2 mg and ethinylestradiol 35 micrograms

Referral

通知日: 2013/02/07

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone_and_ethinylestradiol_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000017.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_107i/Procedure_started/WC500138619.pdf

EMAは、[‘Diane 35’] およびその他のcyproterone acetate 2 mg/ethinylestradiol 35 µg含有医薬品について、レビューを開始した^A。これは、フランスで[‘Diane 35’] とそのジェネリック製品を今後3カ月以内に販売停止するとの仏医薬品規制機関(ANSM)^Bの決定を受けたものである。

Cyproterone acetate 2 mg/ethinylestradiol 35 µgを含有する[‘Diane 35’] その他の医薬品は、欧

^A 2013年2月4~7日のPRACの会議で正式にレビューを開始(EMAのPress releaseより)。

^B Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

州で広く使用されており、長年にわたり承認されている。承認されている適応は、EU各加盟国により異なる。フランスを含む一部の国では、女性のざ瘡(にきび)治療の適応のみが承認されている。他の加盟国では、ざ瘡およびその他のホルモン関連症状のある女性で、経口薬での避妊を希望する場合の避妊用にも承認されている。

上記のフランスの決定は、ANSMによる[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品のレビューにもとづいている。ANSMは、これらの医薬品の販売承認以降に同医薬品に関連して報告された静脈血栓塞栓症と動脈血栓塞栓症(VTEとATE^C)をレビューしていた^D。これらの医薬品の使用に伴うVTEのリスクは長年知られており、また別の治療法が選択可能なざ瘡治療においては、これらの医薬品のベネフィットは中程度にとどまることから、上記のリスクがベネフィットを上回るとANSMは考えた。またANSMは、フランスではこれらの医薬品が避妊用として広く適応外使用されていることを指摘した。

EMAは今後、cyproterone acetate 2 mg/ethinylestradiol 35 µg含有医薬品に関連したVTEとATEのリスクに関する入手可能な全データをレビューし、EU全域での販売承認の継続/変更/停止/承認取り消しについて見解を公表する予定である。

EMAはすべての関係者(医療従事者、患者団体、一般市民など)に、本件に関するデータを提供するように要請する。詳細は「データ提出」タブから得られる^E。

◇Cyproterone acetate 2 mg/ethinylestradiol 35 µg含有医薬品について

Cyproterone acetate 2 mg/ethinylestradiol 35 µg含有医薬品は、キプロスを除くEU全加盟国において各国レベルで承認されている。さまざまな商品名の処方箋薬が販売されている。フランスでは、[‘Diane 35’]が1987年に承認され現在まで販売されている。同薬は、ホルモンの一種であるアンドロゲンの作用を阻害することにより効果を発現する。承認された適応は各加盟国により異なり、ざ瘡治療や、男性型多毛症、脱毛症のようなアンドロゲンが引き起こすその他の症状の治療などが適応とされている。一部の加盟国では、ざ瘡やこれらのホルモン関連症状を有する女性で、経口避妊薬の服用を希望する場合についても承認されている。

◇レビューの手続きについて

Cyproterone acetate 2 mg/ethinylestradiol 35 µg含有医薬品のレビューは、指令2001/83/EC第107条iにもとづき、フランスの要請で開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC^F)

^C venous thromboembolism, arterial thromboembolism

^D フランスの全国レベルの医薬品安全性監視データベースに20年間以上にわたり記録されている[‘Diane 35’]とそのジェネリック製品関連のVTE/ATEの報告などを解析(EMAのPress releaseより)。

^E 次のURLの“Data submission”のタブから情報が得られる。

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone_and_ethinylestradiol_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000017.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

^F Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18

がこのレビューを実施中であり、一連の勧告を行うことになっている^G。これらの医薬品はすべて各国レベルで承認されているため、PRACの勧告は、EU各加盟国の医薬品規制機関を代表する規制団体であるCMDh^H(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)に送られ、CMDhが最終的な立場(position)を決定する。CMDhの決定は2013年5月に行われる見込みである。

参考情報

※EMAは本件に関し、本記事の他に下記のような通知を行っている。

2013年1月30日付および2月8日付のPress release:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/02/news_detail_001711.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/01/news_detail_001703.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

医療従事者などからのデータ提供を要請する通知:

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/02/news_detail_001714.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

また、Health Canada(2013年1月31日付)、豪州TGA(2月5日付)も本件に関して通知を行っている。

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2013/2013_17-eng.php

<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-diane-35-130205.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.1 No.30(2003/10/31), 【カナダHealth Canada】Vol.1 No.02(2003/04/16), Vol.3 No.10(2005/05/26), 【WHO】Vol.3 No.2(2005/01/27)

薬剤情報

◎Cyproterone〔酢酸シプロテロン, Cyproterone acetate(JAN), 抗男性ホルモン薬〕海外:発売済

◎Ethinylestradiol〔エチニルエストラジオール, 卵胞ホルモン剤,〕国内:発売済 海外:発売済

^G PRACの勧告は2013年5月13~16日の会議で採択される予定(EMAのPress releaseより)。

^H Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
<http://www.hma.eu/cmdh.html>

Vol.11 (2013) No.06 (03/14) R06

【 英 MHRA 】

●**薬剤師, 一般開業医 (GP), 一般市民からの副作用報告を促進するキャンペーンを開始**

Medicines watchdog launches campaign to urge pharmacists, GPs and the public to report side-effects through vital drug safety warning system

Press release

通知日: 2013/02/01

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON231524>

(抜粋)

MHRAは2月1日, Yellow Card Scheme (Yellow Card副作用報告システム)を通じて, 医薬品副作用疑い症例を報告する必要性を強く訴えるため, 薬剤師団体と協力して公衆衛生キャンペーンを開始した。

Yellow Card Schemeは, thalidomide禍が起こった後の1964年に導入され, 医薬品に関する新たな安全性問題の早期検出に有効なシステムであることが示されている。当Schemeは, これまで認識されていなかった医薬品有害反応を特定する早期警告システムとして機能するだけでなく, 既知の副作用に関しても重要な情報を提供している。MHRAはこのシステムにより, 患者の治療に影響する可能性のある安全性問題を特定し理解を深めることができる。また, 当Schemeからの情報にもとづき, 医療従事者向けの処方に関する助言が改訂される。

医療従事者および一般市民は自発的に副作用報告を行うことができ, 製薬企業については副作用報告が法的に義務付けられている。MHRAはこのSchemeに対する一般開業医 (GP), 薬剤師および一般市民からの継続的なサポートを高く評価しているが, 統計によれば, 一般市民からは2006年に3,584件と多数の報告があったものの, 2012年には1,789件に減少している。GPからの報告はこの9年間で減少の一途をたどり, 2003年では5,578件であったが2012年では3,511件となっている。

Yellow Card Schemeへの関心を喚起するために今回MHRAが実施するキャンペーンは, 医療従事者に副作用報告の重要性を認識させること, および一般市民の当Schemeに対する認知度を高めることを目的としている。Yellow Card Schemeは, National Pharmacy Association^A, Royal Pharmaceutical Society^B, Company Chemist Association^C, Association of Independent Pharmacies, Royal College of GPs^Dと共同で開発され, これらの組織の支援を受けている。

Yellow Cardは薬局に配布されており, Yellow Card Schemeを通じた副作用報告の重要性を医療従事者が認識するために役立つ資料が2月中に導入される。英国内の339店舗のRowlands薬

^A 薬剤師協会 <http://www.npa.co.uk/>

^B 英国薬剤師会 <http://www.rpharms.com/home/home.asp>

^C 医薬品販売企業団体 <http://www.thecca.org.uk/>

^D 英国家庭医学会 <http://www.rcgp.org.uk/>

局でも、MHRAへの副作用報告を一般市民に促すプロモーションビデオ^Eが見られる。

Yellow Card Schemeの有用性はこれまで幾度となく実証されており、この数年間では以下のような数多くの低リスクではあるが重要な安全性問題の特定に役立ってきた。

- ・抗凝固薬dabigatran[‘Pradaxa’]に関連する重篤な出血と、腎機能を注意深くモニターする必要性
- ・グレープフルーツジュースと、降圧薬amlodipineの特定のブランドとの相互作用
- ・禁煙補助薬[‘Zyban’]と他薬との併用に伴う発作
- ・経口避妊薬[‘Yasmin’]の服用女性での脱毛症

MHRAのRisk Management and Vigilance of Medicines(医薬品リスク管理・監視部門)部長のJune Raine博士は、次のように述べた。「薬剤師、GPおよび一般市民が、Yellow Card Schemeを利用して医薬品やワクチンの副作用疑い症例の報告を行うことは、非常に重要である。重篤な副作用またはこれまで認識されていない副作用の場合は特に重要である。医療従事者の仕事量が多いことは承知しており、医療従事者のYellow Card Schemeへの支援に深く感謝している。しかし、医療従事者が当Schemeをさらに頻繁に活用し、医薬品による副作用かどうか確信がない場合でも報告を行うことが必要である。新たなリスクが特定されると、患者の臨床管理に大いに影響する可能性がある。また、患者や一般市民は副作用疑い症例について、医療従事者とは異なる極めて有用な知見をもっている場合があるため、患者からの直接のYellow Card報告を歓迎する。プロモーションビデオでは、患者および医療従事者がYellow Cardのウェブサイト^Fを通じて簡単にYellow Card報告を提出できることが紹介されている」。

また、Hilary Jones医師^Gは、「GP、薬剤師などは、患者が最初に連絡する医療従事者となる場合が多いため、Yellow Card Schemeを通じた医薬品副作用疑い報告において特別な立場にある。私はMHRAのYellow Card Schemeを支援しており、GPやその他の医療従事者には、このSchemeを活用するとともに、担当患者にこのSchemeを活用するよう勧めてほしい」と述べた。

注:(抜粋)

3. 医薬品有害反応による入院はNHS(National Health Service:国民医療サービス)に多大な負担となっており、関連費用は1年あたり4億6千6百万ポンドと推定される。医薬品有害反応による入院は、入院16例あたり1例を占め、病床数では4%を占めることが研究から示されている(Pirmohamed M et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329;15-19)。
5. MHRAはYellow Card Schemeを通じて英国での医薬品副作用報告を収集している。報告対象は承認されていない/承認済みの医薬品で、処方箋薬、ワクチン、OTC薬、ハーブ薬やその他の

^E <http://www.youtube.com/watch?v=M3UDkfbWnE&feature=youtu.be>

^F <http://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^G 英国のTVの健康番組などを担当している。(訳注)

補完代替薬などである。

6. Yellow Card Schemeを通じて受けた報告の数は、さまざまなレベルで過少報告があるため、医薬品有害反応を被った人の数と直接的には同じではない。医薬品有害反応の報告率は、有害反応の重篤度や認識しやすさ、当該薬の使用規模、広告宣伝や認知度の影響を受ける可能性がある。
7. 注意すべきは、医薬品有害反応報告は、報告された医薬品が原因であることを必ずしも示していないことである。他の要因(患者の基礎疾患や併用薬など)が有害反応疑い症例に関係している可能性がある。

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.7 No.7(2009/04/02), Vol.7 No.2(2009/01/22)

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子