医薬品安全性情報 Vol.11 No.14（2013/07/04）

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）】

- Magnesium Sulfate：胎児に骨の異常を引き起こす可能性があるため，早産防止目的での長期使用を行わないよう勧告 2
- 持効性抗精神病薬 olanzapine pamoate［‘Zyprexa Relprevv’］：筋肉内投与後の死亡例について調査中 6
- 消費者からの MedWatch への報告を FDA が奨励 7

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- Insulin glargine：新たな安全性データのレビュー結果 10

【カナダ Health Canada】

- 禁煙補助薬 varenicline tartrate［‘Champix’］および bupropion hydrochloride［‘Zyban’］：製品モノグラフ改訂 12

【ANZTPA（Australia New Zealand Therapeutic Products Agency）】

- 医療製品の安全性懸念に関する早期警告について 13

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.14（07/04）R01

【 米FDA 】

•Magnesium Sulfate：胎児に骨の異常を引き起こす可能性があるため，早産防止目的での長期使用を行わないよう勧告

FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies

Drug Safety Communication

通知日：2013/05/30

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353335.pdf

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm

FDAは医療従事者に対し，magnesium sulfate注射剤を妊婦の早産防止目的で5～7日を超えて使用しないよう助言する。早産防止は同薬の適応外である[A]（FDAはその用途での使用は承認していない）。妊婦にmagnesium sulfate注射剤を5～7日を超えて投与した場合，胎児にカルシウム濃度低下や，骨減少症，骨折など，骨の異常を引き起こす可能性がある。胎児に害を及ぼし得る最短の投与期間は不明である（「データの要約」を参照）。

Magnesium sulfateは，妊娠高血圧腎症[B]（妊婦に高血圧と蛋白尿が発現した症状）での発作の予防，および子癇での発作のコントロールを適応とする。妊娠高血圧腎症と子癇はいずれも，妊娠中に起こり得る生命を脅かす合併症である。妊娠高血圧腎症は，子癇，発作，脳卒中，多臓器不全，妊婦および/または胎児の死亡に至ることがある。

胎児でのカルシウム濃度低下と骨の異常に関するこの新たな安全性情報を踏まえて，magnesium sulfate注射剤（USP）50%の添付文書が以下のように改訂された。

- Magnesium sulfate注射剤を妊婦の早産防止目的で5～7日を超えて継続的に投与した場合，胎児にカルシウム濃度低下や骨の異常を引き起こす可能性があるという「警告」を新たに追加。
- 薬剤胎児危険度分類（pregnancy category）をAからDに変更し，胎児に害を及ぼす可能性があることを示す「催奇形性」の項を新たに追加。新たに「警告」に追加した懸念事項はこの項にも記載される。
  - ○薬剤胎児危険度分類Dとは，ヒトの胎児へのリスクについて明確なエビデンスがあるが，妊婦への当該薬の使用でベネフィットが得られる可能性があるため，リスクの可能性があるにもかかわらず使用が許容される場合があることを指す。
  - ○薬剤胎児危険度分類Aとは，妊娠第1三半期での胎児へのリスクが，妥当かつ十分コントロールされた研究によって実証されておらず，第2三半期以降でのリスクについてエビデンスがな

[A] 日本では，magnesium sulfate 注射剤（10%）の一部製品に切迫早産における子宮の収縮抑制の適応がある。（訳注）

[B] MedDRA/J Ver.16.0 では「子癇前症」。（訳注）

いことを指す。

- 早産防止目的でのmagnesium sulfateの継続的投与は承認されていないこと，およびこの適応での使用の安全性と有効性は確立されていないことを強調する「陣痛と出産」の項を新たに追加。

他のmagnesium sulfate注射剤の製造業者も，それぞれの製品の添付文書に同様の変更を行った。

◇Magnesium sulfate注射剤（USP）について

- マグネシウムはヒトの体内に大量に存在する必須ミネラルで，ほとんどは骨に存在する。体内のマグネシウムの大半は食物から摂取される。
- マグネシウム濃度の上昇または低下は，脳，脊髄，神経など，神経系に影響することがある。体内の他のミネラル（カルシウム，カリウムなど）の代謝や分布は，マグネシウム濃度と関連していることが多い。
- 早産防止目的でのmagnesium sulfate注射剤の継続的投与は，FDAの承認を受けていない。すなわち，この用法の安全性と有効性は確立されていない。
- Magnesium sulfateは妊娠高血圧腎症および子癇での発作の予防とコントロールを適応としている。妊娠高血圧腎症では妊婦の血圧が急激に上昇することがあり，子癇や発作が起こる可能性がある。妊娠高血圧腎症と子癇はいずれも生命を脅かす病状で，緊急治療を要する。
- 特定のmagnesium sulfate製品（1種類）は，マグネシウム欠乏，特に，筋痙縮の徴候（カルシウム濃度低下でみられるような）を伴う血中マグネシウム濃度の急性低下時での補充療法も適応としている。

◇医療従事者向け追加情報

- 妊婦に5～7日を超えてmagnesium sulfate注射剤を投与した場合，胎児にカルシウム濃度低下や骨の異常を引き起こす可能性がある。胎児に害を及ぼし得る最短の投与期間は不明である。
- 妊娠中のmagnesium sulfate注射剤の投与は，明らかに必要な場合に限り行うべきである。Magnesium sulfate注射剤を妊娠中に使用する場合，医療従事者は患者に対し，胎児に害が及ぶ可能性について伝えるべきである。
- Magnesium sulfate注射剤を妊婦に適応外使用する場合，適切な分娩監視装置を備えた病院で，熟練した産科医のみが投与すべきである。
- Magnesium sulfateに関連する有害事象は，FDAのMedWatchプログラム[C]に報告すること。

◇データの要約

FDAは有害事象報告システム（AERS[D]）で，magnesium sulfateに胎内曝露された新生児での骨格異常に関する症例報告を18例特定した。すべての症例は医学文献にすでに記載されていた[1-4]。

[C] MedWatch Online のサイト https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm
[D] Adverse Event Reporting System

Magnesium sulfateは妊婦に陣痛抑制の目的で投与されていた。Magnesium sulfateへの胎内曝露の平均期間は9.6週（範囲：8～12週）で，妊婦への総投与量の平均は3,700 gと推定された。公表された症例には，新生児に骨減少症に関連する骨格異常が発現した例が報告されており，肋骨および長骨での多発骨折の症例[4)]も含まれていた。骨減少症と骨折は一過性であり，転帰が報告された時点で消失していた。

これらの文献症例によれば，新生児の骨の異常はmagnesium sulfateへの長期胎内曝露と関連がありそうである。骨減少症と骨折は高マグネシウム血症に起因する可能性があり，高マグネシウム血症が胎児に低カルシウム血症を引き起こすと考えられる[1-4)]。

FDAは，公表された疫学研究もレビューした[1,5-9)]。ある研究では，magnesium sulfateへの胎内曝露期間が3日未満の新生児と比べ，曝露期間が7日を超える新生児では，骨の異常に統計的に有意な増加がみられたと報告している[7)]。別の研究では，magnesium sulfateへの胎内曝露のなかった新生児と1週間を超えて胎内曝露された新生児とを比較した場合，出生時にマグネシウム，カルシウム，リン，オステオカルシン（骨形成のマーカー）の血清中濃度に有意差を見出したが，橈骨骨塩量には差がなかったことが示されている[9)]。これらの研究で，magnesium sulfateへの5～7日を超えた胎内曝露に関連があると報告された新生児の骨の異常には，長骨（例えば上腕骨）の骨幹端横走透亮帯（X線所見で確認）などがあった。

検討した疫学研究のほとんどは，個々の病院のカルテを後ろ向きにレビューしたもので，電子化された大規模な医療データベースは用いられていなかった。

これらの研究で見出された骨の異常を示唆する臨床検査値の変動および/またはX線所見について，その長期的な臨床上の意義は不明である。これらの研究の多くで，長期にわたる追跡データが得られていないためである。ある研究では，出生時に骨の異常がみられた新生児11人について，1歳，および3歳の時点でのX線検査で骨の異常が示されなかったと報告している[6)]。

結論として，症例報告と疫学的データは，5～7日を超えた妊婦へのmagnesium sulfate投与と，新生児の低カルシウム血症および骨格異常との関連を裏付けている。より短期間の投与と，新生児のカルシウム値および骨の異常が関連するかは不明である。

疫学的データによれば，臨床検査値への影響は出生後数日以内に消失している。しかし，追跡期間が短いため，長期的な骨への影響を調べることはできなかった。

文 献

1）Yokoyama K, Takahashi N, Yada Y. Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates. *Early Hum Dev* 2010;86:187-91.

2）Wedig KE, Kogan J, Schorry EK, et al. Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity. *J Perinatol* 2006;26:371-4.

3）Malaeb SN, Rassi A, Haddad MC. Bone mineralization in newborns whose mothers received magnesium sulphate for tocolysis of premature labor. *Pediatr Radiol* 2004;34:384-6.

4）Kaplan W, Haymond MW, McKay S, Karaviti LP. Osteopenic effects of magnesium sulfate in

multiple pregnancies. *J Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2006;19:1225-30.

5）Nassar AH, Sakhel K, Maarouf H, et al. Adverse maternal and neonatal outcome of prolonged course of magnesium sulfate tocolysis. *Acta Obstet Gynecol Scan* 2006;85:1099-103.

6）Matsuda Y, Maeda Y, Ito M, et al. Effect of magnesium sulfate treatment on neonatal bone abnormalities. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:82-8.

7）Holcomb WL, Shackelford GD, Petrie RH. Magnesium tocolysis and neonatal bone abnormalities: a controlled study. *Obstet Gynecol* 1991;78:611-4.

8）McGuinness GA, Weinstein MM, Cruikshank DP, Pitkin RM. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. II. Neonatal responses. *Obstet Gynecol* 1980;56:595-600.

9）Schanler RJ, Smith LG, Burns PA. Effects of long-term maternal intravenous magnesium sulfate therapy on neonatal calcium metabolism and bone mineral content. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:236-41.

薬剤情報

◎Magnesium sulfate〔硫酸マグネシウム水和物，Magnesium Sulfate Hydrate（JP），妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制・治療薬〕

※Magnesium sulfateはINN表記ではなく，USPおよびBPによる表記。

※国内では，切迫早産における子宮収縮の抑制の適応がある（リトドリン塩酸塩の投与が制限される場合，またはリトドリン塩酸塩で収縮が抑制されない場合に投与することとの記載あり）。

Vol.11（2013） No.14（07/04）R02

【 米FDA 】

•持効性抗精神病薬 olanzapine pamoate［‘Zyprexa Relprevv’］:筋肉内投与後の死亡例について調査中

FDA is investigating two deaths following injection of long-acting antipsychotic Zyprexa Relprevv（olanzapine pamoate）

Drug Safety Communication

通知日:2013/06/18

http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm356971.htm

FDAは，持効性抗精神病薬olanzapine pamoate［‘Zyprexa Relprevv’］[A]を筋肉内投与された患者での原因不明の死亡2例について調査中である。患者は適正用量のolanzapine pamoateを投与されてから3～4日後に死亡した。同薬のREMS[B]（リスク評価・軽減対策）では，注射後3時間のモニタリングを要求しているが，その規定時間をかなり経過した後であった。両患者とも，死後，血中olanzapine濃度が非常に高かったことが判明した。高用量のolanzapineは，譫妄，心肺停止，不整脈，および意識レベルの低下（鎮静から昏睡に至るまで）を引き起こすことがある。

FDAは調査を継続中であるが，この情報を医療従事者に提供する。［‘Zyprexa Relprevv’］による治療を開始または継続する患者について，医療従事者はREMSの要件と添付文書の推奨に従うべきである。患者や介護者は，疑問や懸念があれば，担当の医療従事者に相談すべきである。

REMSでは，［‘Zyprexa Relprevv’］の注射はREMS認定の医療機関で行い，注射後少なくとも3時間は同施設で持続的にモニターし，患者の帰宅時に付添いが必要であると規定している。［‘Zyprexa Relprevv’］の添付文書には，注射後譫妄鎮静症候群（PDSS[C]）のリスクに関する警告が記載されている。PDSSは，筋肉内投与後に薬剤が急速に血中に入り，血中濃度が急激に上昇して著しい鎮静（昏睡の場合もある）および/または譫妄を伴う重篤な症状である。［‘Zyprexa Relprevv’］の承認申請の根拠となった臨床試験で，PDSSの症例が［‘Zyprexa Relprevv’］の投与後3時間以内に観察されたが，PDSSによる死亡例はなかった。この2人の患者は同薬の適正用量を投与されてから3～4日後に死亡したが，PDSSが原因かは不明である。

現在，FDAはこの死亡例の評価を継続中であり，追加情報が得られれば更新情報を提供する予定である。

関連情報

・FDAの非定型抗精神病薬関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094303.htm

---

[A] ［‘Zyprexa Relprevv’］は持効性注射剤で，日本では販売されていない。日本で販売されているジプレキサは，速効性注射剤である。（訳注）

[B] Risk Evaluation and Mitigation Strategy

[C] post-injection delirium sedation syndrome

薬剤情報

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

※国内では持効性注射剤は販売されていない。

Vol.11（2013） No.14（07/04）R03

【 米FDA 】

•消費者からの MedWatch への報告を FDA が奨励

WANTED: Consumers to Report Problems

FDA Consumer Health Information

通知日：2013/06/03

http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm354560.htm

http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM354881.pdf

（抜粋）

消費者がMedWatchへの報告を行う際に，消費者が利用しやすい新たな報告フォームが利用できるようになった。MedWatchは，FDAのオンライン・システムであり，医薬品，医療機器，およびFDAの規制下にあるその他の製品に関連した重大な問題の情報収集を目的としている。

平易な表現を用いたこの報告フォームは，消費者に質の高い報告の提出を促す取り組みの一環として作成された。

消費者が副作用，製品の品質問題，その他の問題をMedWatchに報告することは，MedWatchプログラム創設時の1993年から奨励されていたが，このプログラムの重点は常に医療従事者の報告促進に置かれていた。

しかし，消費者が自身の症状について調べ，治療法を理解するためにオンラインサイトにアクセスする機会が増加するとともに，MedWatchに消費者が関与する機会も明らかに増大した。FDAは消費者団体に，ウェブサイトとMedWatch報告フォームの利用促進を要請した。

FDAは，いくつかの消費者団体[A]と協力して新たな消費者用報告フォームを作成し，官報（Federal Register）上でパブリックコメントを募集した。これらのコメントも考慮してさらに改訂した結果，MedWatchにおいて専門用語の少ない報告フォームが利用できるようになった。

[A] AARP，Consumers Union，National Partnership for Women and Families など

◇消費者報告の役割

MedWatchへの消費者からの報告は医療従事者からの報告よりも少ないとはいえ，現在までの消費者の協力はすでに十分有益であった。一例として，プレフィルドシリンジについてMedWatchに消費者からの報告があったことから，米国全域で特定のロット回収が行われた。

またFDAは，消費者報告により，異例のケースについて警告を受けた。小児がテストステロンゲル（男性が上腕や肩に塗布）に意図せずに曝露され，有害作用が生じたという報告である。これらの報告の結果，国民一般にこのリスクへの注意を喚起し，テストステロンゲルに他の者が曝露されないように塗布後は衣類で覆うよう，添付文書に強い警告が追加された[B]。

小児への医薬品使用に伴う予想外の重篤な副作用では，消費者の報告が特に重要な役割を果たす可能性がある。小児用医薬品に関する臨床試験の多くは，患者数が比較的少なく，市販後に年齢のさまざまな多数の小児がその医薬品を使用して初めて問題が検出される場合があるためである。

◇報告方法

消費者は今後も，MedWatchへの報告提出を医療従事者に依頼するか，製薬企業に直接，医薬品との関連が疑われる有害作用を報告することができる。

消費者自身がFDAに直接報告する場合は，MedWatchの新たな報告フォームにより容易かつすみやかに記入，報告することができる[C]。

消費者用フォームのオンラインでの提出は，今後数カ月で可能となる見込みである[D]。

参考情報

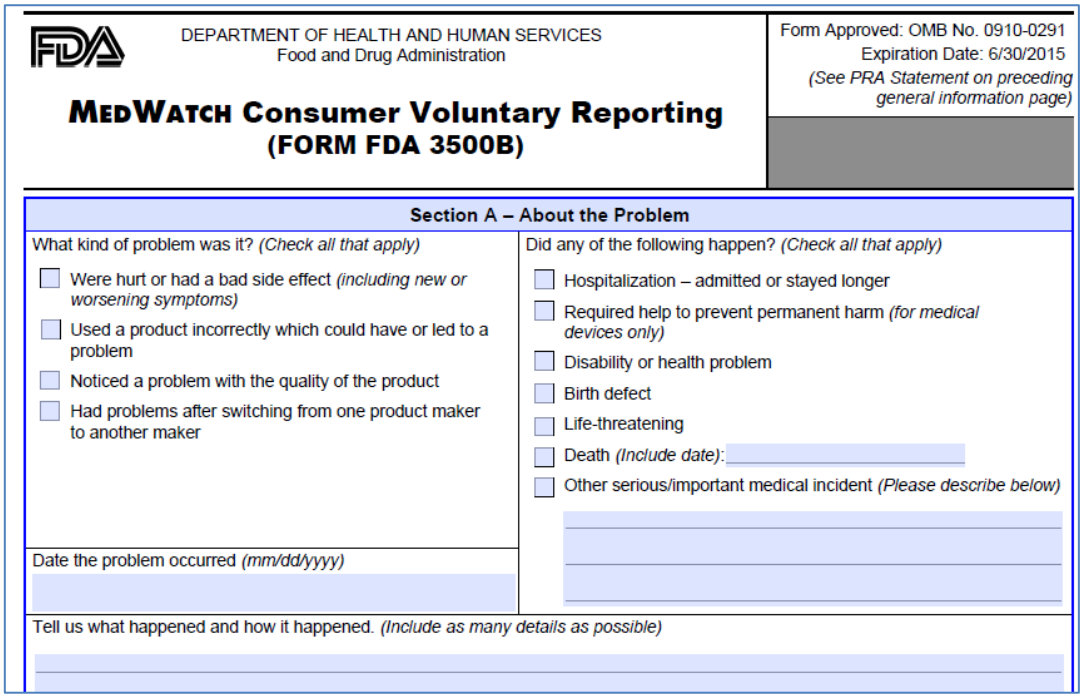
※2種類の自発報告用フォーム（**図1，図2**）

たとえば，従来の報告フォームでの‘Event Reappeared After Reintroduction?’（医薬品の使用再開後に事象が再発したか）との質問が，消費者用フォームでは，‘Did the problem return if the person started taking or using the product again?’（その人がその製品をまた使い始めたとき，また同じ問題が起こったか）と，平易な文章に言い換えられている。

[B] 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.13（2009/06/25）参照。（訳注）

[C] http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM349464.pdf

[D] 現時点では，Fax または郵送により提出する。



DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Food and Drug Administration

Form Approved: OMB No. 0910-0291
Expiration Date: 6/30/2015
(See PRA Statement on preceding general information page)

MEDWATCH Consumer Voluntary Reporting (FORM FDA 3500B)

Section A – About the Problem

What kind of problem was it? *(Check all that apply)*

- ☐ Were hurt or had a bad side effect *(including new or worsening symptoms)*
- ☐ Used a product incorrectly which could have or led to a problem
- ☐ Noticed a problem with the quality of the product
- ☐ Had problems after switching from one product maker to another maker

Did any of the following happen? *(Check all that apply)*

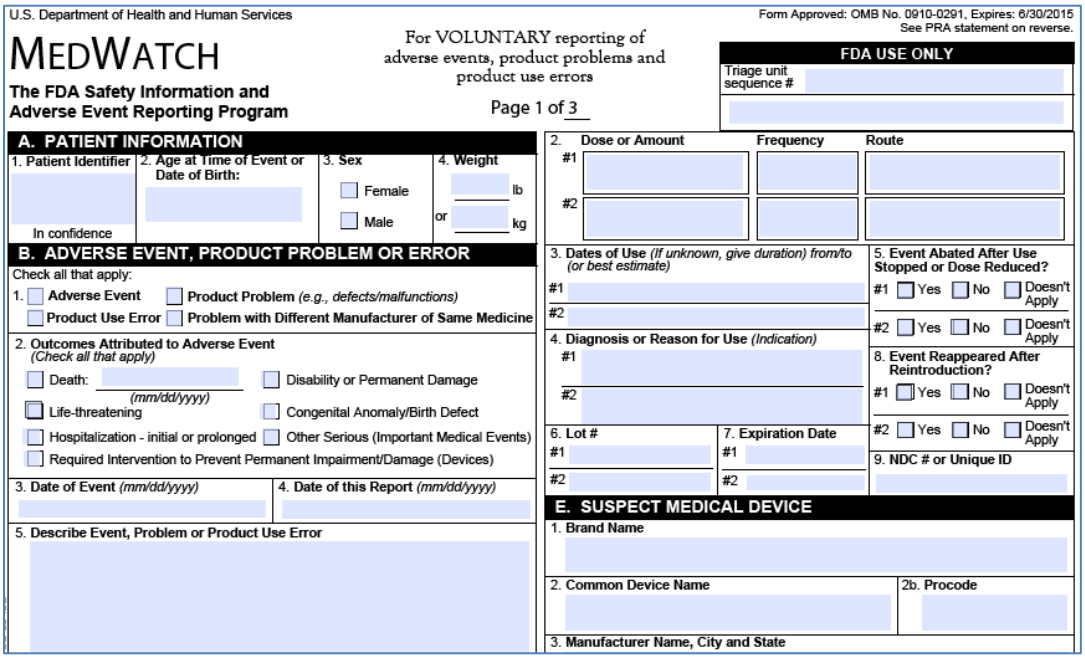
- ☐ Hospitalization – admitted or stayed longer
- ☐ Required help to prevent permanent harm *(for medical devices only)*
- ☐ Disability or health problem
- ☐ Birth defect
- ☐ Life-threatening
- ☐ Death *(Include date)*:
- ☐ Other serious/important medical incident *(Please describe below)*

Date the problem occurred *(mm/dd/yyyy)*

Tell us what happened and how it happened. *(Include as many details as possible)*

図1:消費者用報告フォーム

http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM349464.pdf



U.S. Department of Health and Human Services

Form Approved: OMB No. 0910-0291, Expires: 6/30/2015
See PRA statement on reverse.

MEDWATCH

The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

For VOLUNTARY reporting of adverse events, product problems and product use errors

Page 1 of 3

FDA USE ONLY
Triage unit sequence #

A. PATIENT INFORMATION

1. Patient Identifier (In confidence) | 2. Age at Time of Event or Date of Birth: | 3. Sex ☐ Female ☐ Male | 4. Weight ____ lb or ____ kg

B. ADVERSE EVENT, PRODUCT PROBLEM OR ERROR

Check all that apply:

1. ☐ Adverse Event ☐ Product Problem *(e.g., defects/malfunctions)* ☐ Product Use Error ☐ Problem with Different Manufacturer of Same Medicine

2. Outcomes Attributed to Adverse Event *(Check all that apply)*
☐ Death: *(mm/dd/yyyy)* ☐ Disability or Permanent Damage ☐ Life-threatening ☐ Congenital Anomaly/Birth Defect ☐ Hospitalization - initial or prolonged ☐ Other Serious (Important Medical Events) ☐ Required Intervention to Prevent Permanent Impairment/Damage (Devices)

3. Date of Event *(mm/dd/yyyy)* | 4. Date of this Report *(mm/dd/yyyy)*

5. Describe Event, Problem or Product Use Error

2. Dose or Amount	Frequency	Route
#1		
#2		

3. Dates of Use *(If unknown, give duration) from/to (or best estimate)*
#1
#2

5. Event Abated After Use Stopped or Dose Reduced?
#1 ☐ Yes ☐ No ☐ Doesn't Apply
#2 ☐ Yes ☐ No ☐ Doesn't Apply

4. Diagnosis or Reason for Use *(Indication)*
#1
#2

8. Event Reappeared After Reintroduction?
#1 ☐ Yes ☐ No ☐ Doesn't Apply
#2 ☐ Yes ☐ No ☐ Doesn't Apply

6. Lot #
#1
#2

7. Expiration Date
#1
#2

9. NDC # or Unique ID

E. SUSPECT MEDICAL DEVICE

1. Brand Name

2. Common Device Name | 2b. Procode

3. Manufacturer Name, City and State

図2:従来の報告フォーム

http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM163919.pdf

Vol.11（2013） No.14（07/04）R04

【 EU EMA 】

•Insulin glargine：新たな安全性データのレビュー結果

Outcome of review of new safety data on insulin glargine

News

通知日：2013/05/31

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500143823

集団ベースの研究，および科学文献のデータでは，癌のリスク上昇は示されていない。

EMAは2013年5月30日に，insulin glargine含有医薬品に伴う癌のリスクに関し，新たなデータのレビューを完了した。EMAのCHMP[A]（医薬品委員会）は，新たなデータは癌のリスク上昇を示しておらず，insulin glargine含有医薬品のベネフィット/リスク・バランスに変更はないと結論した。

◇ ◇ ◇

◇Insulin glargineについて

Insulin glargineは，2歳以上の糖尿病患者の治療に用いられるインスリン注射剤である。

Insulin glargineは長時間作用型のインスリンである。注入後，通常のヒトインスリンよりゆっくり吸収されるため作用時間が長いが，ヒトインスリンと同様に血糖コントロール作用がある。

Insulin glargineはEUでは2000年6月に，［‘Lantus’］および［‘Optisulin’］の商品名で承認されている。

◇レビューの実施理由

2009年に公表されたレジストリベースの4つの研究で，insulin glargineと癌（特に乳癌）が関連する可能性について懸念が示された*1。公表後，CHMPは詳細なレビューを実施し，これらの研究の実施方法にいくつか限界があったため，insulin glargineと癌との関連は研究結果から確認，否定のいずれもできないと，2009年7月に結論した。またCHMPは，各研究の結果に一貫性がないことも指摘した*2。

CHMPは，insulin glargineの販売企業に対し，追加データの提出を要請した。それを受け，企業は追加研究を実施し，CHMPのレビューを受けるため結果を提出した。

◇レビューされたデータ

今回のレビューは3つの集団ベース研究から得られたデータが対象となった。そのうち2つはコホート研究であり，1つはinsulin glargine，ヒトインスリン，または混合型インスリンによる治療を受け

[A] Committee for Medicinal Products for Human Use

ている北欧の患者約175,000人のデータを用いた研究で，もう1つは米国の患者約140,000人のデータを用いた研究である。両研究とも，それぞれの種類のインスリン使用に伴う乳癌，結腸直腸癌，前立腺癌の発生率を評価した。

3つ目の研究は，カナダ，フランス，英国で実施された症例対照研究であった。この研究では，乳癌を有する糖尿病患者775人と，乳癌のない糖尿病患者からなる対照群とを比較した。目的は，患者が使用していたインスリンと乳癌発生との関連の有無を確定することであった。この研究では，insulin glargineをヒトインスリンおよび他のタイプのインスリンと比較した。

また，insulin glargineと癌との関連を調べた科学文献を網羅的に検索し，得られたデータもレビューの対象とした。

◇CHMPの結論

CHMPは，集団ベース研究の評価にもとづき，全体として，データはinsulin glargineの使用に伴う癌のリスク上昇を示してはいないと結論し，また，insulin glargineが癌を引き起こす機序は明らかになっていないこと，非臨床試験で癌のリスクはみとめられなかったことを指摘した。

EMAは，どの医薬品についても行う通常のモニタリングをinsulin glargineに実施し，この分野で新たなデータが得られれば引き続き評価する予定である。

参考情報

＊1：医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.7 15（2009/07/23）参照。

＊2：医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.7 No.17（2009/08/20）参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.04（2011/02/17），【英MHRA】Vol.7 No.22（2009/10/29）

薬剤情報

◎Insulin Glargine〔{インスリン グラルギン（遺伝子組換え），Insulin Glargine（Genetical Recombination）}（JAN），持効型溶解インスリンアナログ製剤，血糖降下薬〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.11（2013） No.14（07/04）R05

【 カナダHealth Canada 】

•禁煙補助薬 varenicline tartrate［‘Champix’］および bupropion hydrochloride［‘Zyban’］:製品モノグラフ改訂

Revision to the Product Monographs （PMs） of Non-nicotine Smoking Cessation Aids CHAMPIX（varenicline tartrate） and ZYBAN（bupropion hydrochloride）

For Health Professionals

通知日:2013/05/27

http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/33621a-eng.php

（Web掲載日:2013/05/30）

◆Pfizer Canada社およびValeant Canada社からの医療従事者向け情報

Pfizer Canada社およびValeant Canada社は，Health Canadaとの協力の下，ニコチンを含まない禁煙補助薬であるvarenicline tartrate［‘Champix’］およびbupropion hydrochloride［‘Zyban’］の製品モノグラフ（PM）改訂について情報を提供する。

［‘Champix’］は，禁煙カウンセリングと併せて用いられる禁煙治療薬である。

［‘Zyban’］は，行動修正療法と併せて用いられる禁煙治療薬である。また，［‘Zyban’］はニコチン置換療法との併用も適応とする。

非ニコチン製剤の禁煙補助薬クラス（［‘Champix’］および［‘Zyban’］）の製品モノグラフに，以下の重要な記述が追加された。

- **非ニコチン製剤（［‘Champix’］または［‘Zyban’］）の処方を決定する前に，治療選択肢としてニコチン置換療法を十分に検討すべきである。**
- **多くの場合，［‘Champix’］または［‘Zyban’］を処方する前に，ニコチン置換療法を試す必要がある。**

詳細については，［‘Champix’］[A]および［‘Zyban’］[B]の製品モノグラフを参照すること。

この製品モノグラフ改訂は，継続中の市販後調査，および非ニコチン製剤の作用機序を根拠としている。製品モノグラフ改訂と今回の通知の意図は，禁煙補助薬の使用に伴い予想されるベネフィットとリスク*[1]について患者と話し合うことの重要性を強調することである。

[A] http://www.pfizer.ca/en/our_products

[B] http://valeantcanada.com/en/our-products.aspx

参考情報

＊1：[‘Champix’]の製品モノグラフには，重要な警告として，[‘Champix’]使用者において，抑うつ気分，激越，敵意，行動の変化，自殺関連事象（自殺念慮，自殺行為など）といった重篤な精神神経系事象の市販後報告があること，このような精神神経系事象は，患者が精神疾患を保有していたか否かにかかわらず発生していることが記載されている。

Varenicline使用に伴う精神神経系事象について，詳しくはFDAの記事「Varenicline：精神神経系有害事象のリスク」を参照。

・医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.24（2011/11/24）

また，心血管系リスクに関する安全性懸念については，「Varenicline：心血管有害事象のリスクに関する安全性レビューの更新情報」を参照。

・医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.02（2013/01/17）

薬剤情報

◎Varenicline〔バレニクリン酒石酸塩，Varenicline Tartrate（JAN），α4β2 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

◎Bupropion〔ブプロピオン塩酸塩，Bupropion Hydrochloride（JAN），NDRI（ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬），抗うつ薬，禁煙補助薬〕海外：発売済

Vol.11（2013） No.14（07/04）R06

【ANZTPA】[A]

•医療製品の安全性懸念に関する早期警告について

Early warning of safety concerns with therapeutic products

Early warning of safety concerns

通知日：2013/06/04

http://www.anztpa.org/projects/ews.htm

http://www.medsafe.govt.nz/Projects/B2/EWS.asp

（抜粋）

オーストラリアのTGA[B]およびニュージーランドのMedsafe[C]は，医療製品の安全性懸念について情報提供する早期警告システムを構築した。このシステムは，オーストラリアとニュージーランドで

[A] Australia New Zealand Therapeutic Products Agency（オーストラリア・ニュージーランド医薬品・医療機器庁）
[B] Australian Therapeutic Goods Administration
[C] New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority

並行して実施される。

TGAとMedsafeは，それぞれの既存の医療製品監視プロセスを通じて特定した安全性懸念について，双方が合意した通知プロセスを適用する予定である。この通知はオーストラリアまたはニュージーランド固有のものであり，法的要件の相違や医療製品の入手状況および/または使用法の相違を反映して，2 国で通知の内容が異なる場合がある。

TGA，Medsafeの早期警告システムに関する通知は，それぞれ次のURLを参照のこと。

TGA：http://www.tga.gov.au/safety/ews.htm

Medsafe：http://www.medsafe.govt.nz/Projects/B2/EWS.asp

◆オーストラリア・ニュージーランド合同（Trans-Tasman）早期警告システム[*1]

（ニュージーランドMedsafeの記事より抜粋）

1. 安全性モニタリングに関する通知〔モニタリング通知（Monitoring Communication）〕[*2]

新たに特定された安全性懸念は，モニタリング通知のセクションで示す。これらの安全性懸念は十分に調査されていない。この通知の目的は，安全性懸念を特定した時点で早期に情報を提供することである。

通常，医薬品または医療機器に添付される指示に従うこと以外の助言は行われない。消費者は，モニタリング通知があった場合でも，医薬品または医療機器の使用を中止すべき**ではない**。医療従事者は，モニタリング通知があった場合でも，患者の治療法を変更すべきではない。

モニタリング通知は，これらの安全性懸念についてさらに情報の提供を促すために発出される[D]。

これらの安全性懸念すべてに，何らかの対策がとられるわけではない。調査後に，事象と，医薬品または医療機器との間に関連がないとみなされる場合があるためである。後日さらに情報が特定された場合，再調査が行われることがある。

2. 警告通知（Alert Communication）

警告通知は，安全性懸念のレビュー終了時点で発出される。警告には，当該安全性懸念に関してより多くの情報が含まれており，医療従事者や消費者がとるべき行動に関して具体的な助言が行われる。

市販されている医薬品または医療機器について，安全性懸念の調査により欠陥が特定された場合，回収措置に至ることがある。この措置には，製品の供給停止や是正措置の実施が含まれる[E]。

[D] ニュージーランド Medsafe が積極的に報告の提出を求める安全性懸念については，M^2 医薬品モニタリング計画の対象となる。M^2 のサイト：http://www.medsafe.govt.nz/profs/m2medicinesmonitoring.asp

[E] ニュージーランドで最近開始された回収措置の概要は，一般公開されているデータベースの Medsafe Online Recalls Database（MORD）で検索できる。http://www.medsafe.govt.nz/hot/Recalls/RecallSearch.asp

参考情報

＊1：モニタリング通知，警告通知に関する詳細情報はそれぞれ以下のサイトを参照。

・モニタリング通知

豪：http://www.tga.gov.au/safety/ews-monitoring.htm

NZ：http://www.medsafe.govt.nz/Projects/B2/monitoring-communications.asp

・警告通知

豪：http://www.tga.gov.au/safety/alerts.htm

NZ：http://www.medsafe.govt.nz/Projects/B2/alert-communications.asp

＊2：ニュージーランドで最近 6 カ月以内に発出されたモニタリング通知には，2013 年 6 月 17 日付の禁煙補助薬varenicline［‘Champix’］がある。CARM（有害反応モニタリングセンター）は，varenicline を服用するとともに飲酒した患者に関する報告を，2009 年 9 月以降に 5 件受けた。これらのうち 1 件はアルコールとの相互作用と分類された。この 1 件の報告内容は，行動の変化に関するものであった。

http://www.medsafe.govt.nz/Projects/B2/monitoring-communications.asp#14-June-2013

以上

連絡先

安全情報部第一室：天沼　喜美子，青木　良子