

# 医薬品安全性情報 Vol.2 No.2 (2004. 1.29)

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

- ・プライマリーケアで SSRI および三環系抗うつ剤を使用した患者における故意の自傷行為および自殺に関するコホート研究について [英 MHRA]..... p.1
- ・重要な通知: ELIZA 法テストシステムでの抗体偽陽性率について [米 FDA]..... p.4
- ・[ Sevoflurane AF ](sevoflurane)と麻酔器の使用に関する重要な安全性情報 [Health Canada]..... p.4
- ・公告: カナダ医療従事者向け [ Eprex ](epoetin )に関する安全性情報の更新 (Health Canada)・ p.6
- ・重要な医薬品安全性情報: [ Eprex ](epoetin )滅菌溶液:慢性腎不全の患者に対する処方情報の改訂 [Health Canada]..... p.7
- ・CPMP は [ Twinrix Paediatric ](Combined hepatitis A and hepatitis B vaccine)の EPAR (公開医薬品審査報告書)を改訂 [EU EMEA]..... p.8

### 各国規制機関情報 (2004.1.21 現在)

[ 英 MHRA ] (2004.1.5)

**Cohort study of deliberate self harm and suicide in patients exposed to SSRI and tricyclic antidepressants in primary care**

**プライマリーケアで SSRI および三環系抗うつ剤を使用した患者における故意の自傷行為および自殺に関するコホート研究について**

目的: この研究の目的は、さまざまな抗うつ剤使用グループとその使用期間に基づいて、自殺遂行、自殺思考/念慮、非致命的過量服用および自傷のリスクを推定することにある。本研究は英国のプライマリーケアのデータベースである FF-GPRD (Full Feature General Practice Research Database) を用いて実施される。

研究対象: 1995年1月1日から2001年12月31日の間にうつ病を発現したコードを持つ FF-GPRD の患者すべてが、研究対象となる。コホート研究のエントリーに際し、患者は、登録日または最後の診察日後、最低 365 日の観察期間が必要である。最後の診察日には、うつ病コードの記録がないか、SSRI (selective serotonin re-uptake inhibitor, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤) または TCA (tricyclic antidepressant, 三環系抗うつ剤) で 365 日以内に治療を受けたかのいずれかである。

患者は受諾できる状態である必要があるが、登録状態からいつでも転出することが可能である。

研究デザイン: コホート研究

粗相対危険度を後に挙げる 4 つのアウトカムに対して求める。それぞれのアウトカムごとに、以下の項目の相対危険度を計算する。

1. SSRI および TCA 治療群対未治療群
2. SSRI 治療群対 TCA 治療群
3. それぞれの SSRI 群と paroxetine 群との比較
4. SSRI への曝露期間ごとの paroxetine 群との比較
5. 最後の処方後, SSRI を服用した日数と paroxetine のそれとの比較
6. 対照群として最も処方の多い TCA を用いて, TCA 全体に対する 3-5 の項目

コホート内症例対照研究: うつ病の発生した日付, 追跡期間, 各々のアウトカムが初めて生じた指標となる日付に関し, 対照に適合させた症例で調整相対危険度を 4 つのアウトカムに対して計算する。

臨床転帰と共変量の探索コードは, リクエストにより利用できる READ および OXMIS の用語から確認する。

臨床転帰: 4 つの異なったアウトカムを評価する (探索用語はリクエストに応じて利用可能)。

1. 自殺遂行
2. 自殺思考および念慮
3. 非致命的過量服用
4. 自傷

さらに探索的分析が適切なら実施されうる。

自殺遂行は, 「死亡診断」コードを用いて確認される。患者のプロフィールは, 死因を明らかにするため, 死亡時の医療記載事項を用いて検証される。自殺遂行の対象となる症例は, 同じ日に死亡診断および自殺遂行, 自殺思考, 過量服用, または自傷の医療記載事項がなければならない。自殺行為を示す医療記載事項のない全死亡例に対しては, さらにアウトカムの検証のために, 「自殺」, 「過量服用」のようなキーワードを, 退院サマリー, 検死報告, または提示コメントを通常含むフリーテキストとして匿名化した GPRD フリーテキストノートから探索する。

致命的でない自殺企図の研究結果の妥当性を確立するため, 患者プロフィールの無作為サンプルを検証する。

無調整および調整後相対危険度のための曝露データ: 個々の患者に対して, 薬剤ごとに処方期間の累積合計として曝露期間を計算する。個々人の処方期間は, 処方せんにより推定する。処方期間が不明な場合は, その医薬品とその剤型に対して, 期間を計算した中央値のデフォルトが使われる。

薬剤の算出投薬期間の中央値と処方方式が用いられる。重複した処方に関しては, 最近の処方情報を用いる。

曝露期間は, 最初にアウトカム事象が発現した日か, 最後の情報収集日や患者の転出日のような観察期間の終了時に打ち切る。研究結果は, その時点に患者が投与されていた抗うつ剤の曝露群に割り当てられる。7 日間のウォッシュアウト期間が認められ, 治療終了後 7 日以内に事象が発現する場合は, 曝露事象とみなされる。複数の被験薬を併用している患者は, SSRI を服用している群かそうでない群のどちらかに分類される。患者は研究中の治療変更を認められる。すべての未治療の人の期間の合計は, 治療を受けた人の期間と同様に, うつ病を発症した場合治療を開始するので未治療期間を除外して計算する。

アウトカムの調整後相対危険度:対象の曝露および投薬期間の調整相対危険度を4つのアウトカムに対して算出する。年齢,性,(うつ病の最初の診断前の)故意の自傷事象,アルコール濫用歴,精神病の既往,抗精神病薬,抗不安薬,試験薬のリストにない他の抗うつ剤の使用のような既知で可能性のある交絡因子を用いて,コホート内症例対照研究における粗相対危険度を調整する(探索用語はリクエストで利用可能)。

倫理的配慮:GPRD のデータはすでに匿名化されている。症例の検証を,フリーテキストを用いて実施する場合は,患者を特定する詳細を匿名化してから,主に GPRD を用いて実施する。個々の患者を特定する試みは行わず,研究結果の GPRD へのすべての参照に関して,データが匿名化されていることを言明する。

## 文献

1) Carlsten A, Waern M, Ekedahl A, Ranstam J (2001) Antidepressant medication and suicide in Sweden Pharmacoeconomics and Drug Safety 10: 525-530

Frey R, Schreinzer D, Stimpfl T, Vycudilik W, Berzlanovich A, Kasper S (2000) Suicide by antidepressant intoxication identified at autopsy in Vienna from 1991-1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs European Neuro-Psychopharmacology 10: 133-142

2) Healy D (2000) Emergence of antidepressant induced suicidality Primary Care Psychiatry 6 (1): 22-28

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssricohortjan04.pdf>

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/urgent.htm>

関連情報:医薬品安全性情報 Vol.1 No.37

(37 報関連のウェブサイトは下記のとおり。)

[CSM]

<http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>

[患者用リーフレットを含む医療従事者向け通達]

[http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/cemssri\\_101203.pdf](http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/cemssri_101203.pdf)

[各医薬品の詳細情報]

Overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents including a summary of available safety and efficacy data

[http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverview\\_101203.htm](http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverview_101203.htm)

Summary of clinical trials relating to MDD in children and adolescents

[http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverviewclinicaldata\\_101203.htm](http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverviewclinicaldata_101203.htm)

[ 米 FDA ]

1. MedWatch(通知日 2003.12.23 , web 掲載日 2004.1.9)

**Important User Notification : Ortho Antibody to HBsAg ELISA Test System 3 and Ortho Antibody to HBsAg ELISA Test System 3 Confirmatory Test**

**重要な通知:ELIZA 法テストシステムでの抗体偽陽性率について  
血液バンクおよび他の検査機関の関係者へ**

Ortho-Clinical Diagnostics 社 および FDA は , Antibody to HBsAg ELISA Test System 3 (B 型肝炎ウイルス抗原に対する抗体測定のための ELIZA 法テストシステム 3) ドナースクリーニングの検定において , 初回の抗体陽性率および再検査での陽性率が上昇 , また , Antibody to HBsAg ELISA Test System 3 Confirmatory Test (B 型肝炎ウイルス抗原に対する抗体測定のための ELIZA 法テストシステム 3 確認試験) での抗体の偽陽性率が確認されたとする報告を関係者に通知した。Ortho 社は , 現在 , これらの事象の原因に関する入手可能な情報を検証中である。レター\*で , ドナースクリーニング検定を用いてこの問題を軽減することを推奨し , また , 同試験キットの使用説明の変更を提示している。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#elisa>

\* : レター掲載ウェブサイトは下記の通り。

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/ortho-ELISA\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/ortho-ELISA_deardoc.pdf)

[ カナダ Health Canada ]

1. Important Safety Information Regarding the Use of [‘Sevorane AF’] (Sevoflurane) in Conjunction with Anesthesia Machines (通知日 2003.11.17 , web 掲載日 2004.1.8)

[ Sevoflurane AF ](sevoflurane)と麻酔器の使用に関する重要な安全性情報(医療従事者向)

Abbott(Abbott Laboratories)社は , [‘Sevorane AF’](sevoflurane)を乾燥二酸化炭素吸収剤と併用した際の麻酔器における発煙発火 , または異常な熱のまれな報告について注意喚起する。調査中で正確な原因は解明されていないが , Abbott 社は患者に危害を及ぼす可能性のある , このような事例の発生を麻酔施術者に知らせることが重要と考えた。

得られた情報に基づけば , Abbott 社に報告された発火または異常な熱の事例のほとんどで , 乾燥二酸化炭素吸収剤が併用されていたということが重要である。Sevoflurane を含むすべての吸入剤と二酸化炭素吸収剤間で , 長期間乾燥ガスを吸収容器に流した後のように吸収剤が乾燥した際 , 発熱反応が増加することは十分に立証されている。

麻酔器の維持に関して , 以下のような最適の実施を引き続きご理解いただきたい。

- ・二酸化炭素吸収剤が長期間使用されなかったため , 乾燥した疑いがある場合は交換すること。
- ・吸収剤が乾燥した正確な状況は明確でないが , 未使用期間が長期にわたった場合 , 低い新鮮ガス流量が , 麻酔器の二酸化炭素吸収剤の予期せぬ乾燥を引き起こしている可能性がある。そのため , 使用後または長期間使用しないことが予想される場合はすべて , 麻酔器の電源を完全に切ること。
- ・使用しないときは , すべての気化器を止めること。
- ・使用前に新しい二酸化炭素吸収剤の包装に傷が付いていないか点検すること。

- ・二酸化炭素吸収装置の温度を定期的にモニターすること。
- ・Sevoflurane 気化器の設定と吸入された sevoflurane 濃度の関連をモニターすること。気化器の設定に比べて吸入された sevoflurane 濃度上昇の異常な遅延や予期せぬ減少は、二酸化炭素吸収装置の過度の加熱と関連している可能性がある。

さらに以下についても考慮すること。

- ・ほとんどの二酸化炭素吸収剤中の変色指示薬は、乾燥の結果、必ずしも変化しない。よって、顕著な変色がないからといって、適切な加湿が保証されたということにはならない。変色指示薬の状態に関わらず、二酸化炭素吸収剤は定期的に取り換えること。
- ・二酸化炭素吸収剤から過度の熱が認められたら、臨床状態を見て、患者を麻酔回路から外すことを考慮すること。
- ・発火および過度の熱の事例に関して、以下の知見が報告されている。
  - Sevoflurane による吸入導入の失敗または不適切な麻酔
  - 咳のような気道刺激の徴候
  - 酸素飽和度の低下、気道圧の上昇、換気困難
  - 重篤な気道浮腫および紅斑
  - 一酸化炭素ヘモグロビン値の上昇
- ・最近の情報では、発火および異常な熱の典型的な事例は、麻酔器でその日最初の使用例であることがわかっており、[‘Baralyme’](二酸化炭素吸収剤)が使用されていた。ただし、乾燥ソーダ石灰に関連した異常な発熱の事例も、報告されている。
- ・実験条件下で乾燥二酸化炭素吸収剤と sevoflurane を併用する場合、ホルムアルデヒドやメタノール等の引火性分解産物が、火気がなくとも存在する可能性がある。Sevoflurane 麻酔を受ける患者において、このような分解産物によるリスクの可能性は明らかになっていない。他の吸入麻酔剤と同様に sevoflurane は、乾燥二酸化炭素吸収剤への曝露時、一酸化炭素を生成する可能性がある。

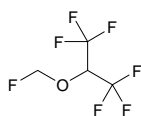
[‘Sevorane AF’]は、1995年の発売以降カナダで入手可能である。このような事象はまれではあるが、患者を傷付ける可能性がある。

Abbott 社は、発火、異常熱、乾燥二酸化炭素吸収剤と[‘Sevorane AF’]の併用で生成する可能性のある分解産物の問題に関する原因および予防策を引き続き調査する。Abbott 社は関連情報を入手次第、適時ガイダンスを提供していく。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sevorane\\_hpc\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sevorane_hpc_e.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sevorane\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sevorane_hpc_e.html)

関連情報：医薬品安全性情報 Vol.1 No.34



セボフルラン (Sevoflurane, ハロゲン化エーテル系全身吸入麻酔剤) 国内：発売済 海外：発売済

## 2. Public Advisory : Updated Safety Information about [‘Eprex’](epoetin ) Provided to Canadian Healthcare Professionals (2004.1.15)

### 公告: カナダ医療従事者向け[ Eprex ](epoetin )に関する安全性情報の更新

[‘Eprex’](epoetin )は、CRF(慢性腎不全)患者の貧血治療に、1990年よりカナダで承認されている。2001年11月および2002年7月<sup>\*1</sup>に、Janssen-Orthoは[‘Eprex’]を服用した患者におけるPRCA(赤芽球癆(セキガキユウロウ))のまれな報告を公表した。2003年8月31日時点でカナダでは、[‘Eprex’]を服用したCRFの患者においてPRCAが疑われる42件の報告があった。PRCAは、骨髄が赤血球を生成しないため重篤な貧血を起こす状態で、疲労感かつ/または息切れを伴う重篤で突発的な貧血が特徴である。科学的情報は、[‘Eprex’]のような薬剤を皮下投与すると、その薬剤の効果を低減させる体内産生物質(抗体)のリスクを増大させ、PRCAを起こす可能性のあることが科学的に示されている。

カナダでは、[‘Eprex’]は異なった安定剤を用いた2種の製剤で提供されている。1種は安定剤として polysorbate-80 を含有した(HSA(ヒト血清アルブミン)を含まない)充填済みシリンジの形で、もう1種はHSAを含有した多目的に使えるバイアル製剤で販売されている。PRCAの大半の症例が、前者のHSAを含まない[‘Eprex’]製剤を治療目的で皮下投与されたCRFの患者で報告されている。HSA含有[‘Eprex’]製剤では、PRCAの報告は非常にまれである。両製剤とも、静注でPRCAのリスクが上昇するというエビデンスはない。

現在行われているリスク最小化計画の一部として、Janssen-Ortho社は引き続きPRCAの要因を解明するとともに、医療従事者に慢性腎疾患の患者に対して以下の勧告を行う。

#### [ Eprex ](HSA含有)多目的バイアル製剤

- ・静脈へのアクセスが可能(例えば、血液透析の患者)ならば、[‘Eprex’]HSA含有製剤は静注すべきである。
- ・静脈へのアクセスが不可能(例えば、腎疾患の患者でまだ透析を行っていないか、腹膜透析の患者)ならば、[‘Eprex’]HSA含有製剤を、治療開始前に投薬経路のリスク/ベネフィット比を評価後に、皮下投与してもよい。

#### [ Eprex ] polysorbate-80含有(HSAを含まない)充填済みシリンジ

- ・[‘Eprex’][polysorbate-80含有(HSAを含まない)製剤]は、静注のみで投与しなければならない。
- ・他の患者の用法用量に関する勧告は、本勧告の影響を受けない。
- ・[‘Eprex’]を服用しているCRF患者が突然、疲労感を感じたり、息切れがした場合は、直ちに担当医師の診察を受けるべきである。患者は、医師の診察を受けずに服用を中止してはならない。
- ・他のすべての医薬品と同様に、[‘Eprex’]は疾患や症状の治療に医薬品を必要としない人に用いるべきでない。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3\\_hpc\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3_hpc_e.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3_hpc_e.html)

エポエチン (遺伝子組換え) [Epoetin- (Genetical Recombination), ヒトエリスロポエチン製剤(造血ホルモン剤)] 国内: 発売済 海外: 発売済

**3. Important Safety Information : [‘Eprex’](epoetin ) Sterile Solution Revised Prescribing Information for Patients with Chronic Renal Failure (通知日 2004.1.13 , web 掲載日 2004.1.15)**

**重要な医薬品安全性情報: [ Eprex ](epoetin )滅菌溶液:慢性腎不全の患者に対する処方情報の改訂(医療従事者向)**

Janssen-Ortho 社は Health Canada と協議の上, CRF(慢性腎不全)患者に対する[‘Eprex’]の Product Monograph の警告, 副作用, 用法用量, 患者向け情報の項目を改訂した。他の適応症に対する処方情報には変更がない。

用法用量の項目に関する改訂

組換えヒト蛋白質の皮下投与は, 抗原性のリスクを増加させる可能性がある。

[‘Eprex’](HSA 含有)多目的バイアル製剤

・静脈へのアクセスが可能(例えば, 血液透析の患者)ならば, [‘Eprex’]HSA 含有製剤は静注すべきである。

・静脈へのアクセスが不可能(例えば, 腎疾患の患者でまだ透析を行っていないか, 腹膜透析の患者)ならば, [‘Eprex’]HSA 含有製剤は, 治療開始前に投薬経路のリスク/ベネフィット比を評価後に, 皮下投与してもよい。

[‘Eprex’] polysorbate-80 含有(HSA を含まない)充填済みシリンジ

・[‘Eprex’][polysorbate-80 含有(HSA を含まない)製剤]は, 静注のみで投与しなければならない。

2001 年 11 月および 2002 年 6 月<sup>\*2</sup>に Janssen-Ortho 社は, [‘Eprex’]または他の赤血球生成を調整するホルモンの服用後数ヶ月から数年で, CRF 患者で起きた抗体陽性 PRCA(赤芽球癆)のまれな市販後の報告について通知した。2003 年には, 抗体陽性 PRCA の報告が顕著に減少し, 2003 年は 8 月 31 日までに全世界で 5 件である。

表 [‘Eprex’]投与剤型別による 10,000 曝露人年当りの抗体陽性 PRCA の世界的報告数

年	1998 以前	1998	1999	2000	2001	2002	2003*
HSA 含む(皮下投与)	0.04	0.28	0	0	0	0	0
HSA 含まない(皮下投与)	N/A	0.67	0.42	1.3	2.76	3.22	0.45

\* :2003 年 8 月 31 日現在。N/A:該当なし。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3\\_hpc\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3_hpc_e.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3_hpc_e.html)

\* 1, 2: 原文の日付の記載が異なる。

**[ 豪 TGA ]**

該当情報なし

[ EU EMEA ]

CPMP Revised Epar (European Public Assessment Report) on [‘Twinrix Paediatric’] (INN, Combined hepatitis A and hepatitis B vaccine ) (2004.1.19)

CPMP は[ Twinrix Paediatric ] (Combined hepatitis A and hepatitis B vaccine ) の EPAR (公開医薬品審査報告書) を改訂

<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Twinrixpaediatric/Twinrixpaediatric.htm>

Combined hepatitis A and hepatitis B vaccine (複合 A 型/B 型肝炎ワクチン) 海外 : 発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本