

医薬品安全性情報 Vol.3 No.16(2005/08/25)

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

- Codeine や dihydrocodeine を含む鎮痛剤の患者用リーフレットおよびラベリングの改訂〔英 MHRA〕 1
- アーユルベータ製品 - 重金属含有〔英 MHRA〕 2
- Isotretinoin - リスク管理制度の強化に関する公衆衛生勧告〔米 FDA〕 2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2005年5月)〔米 FDA〕 3
- [‘Zometa’]および[‘Aclasta’](zoledronic acid)の腎安全性に関する情報の更新〔カナダ Health Canada〕 5
- HIV 感染患者における抗レトロウイルス療法の代謝疾患および心血管系疾患の合併症〔EU EMEA〕 7
- プレスリリース:小児に使用される薬の監視制度に関するガイドライン(案)を EMEA が諮問〔EU EMEA〕 8

注:[] は当該国における商品名

各国規制機関情報(2005/08/17 現在)

Vol.3(2005) No.16(08/25)R1

【英 MHRA】

Press release:Updated patient information leaflets and labelling for painkillers containing codeine and dihydrocodeine

- Codeine や dihydrocodeine を含む鎮痛剤の患者用リーフレットおよびラベリングの改訂

通知日:2005/08/15

http://www.mhra.gov.uk/news/press_codeine_150805.pdf

MHRA は OTC 薬の製造業者に対し, codeine や dihydrocodeine を含む鎮痛剤の患者用リーフレットおよびラベリングを自主的に改訂するよう要請した。

ラベルや患者用リーフレットの改訂版には,定期的に長期間 codeine を服用している患者は依存を起し,服用を中止した場合,落ち着きのなさや易刺激性を感じる可能性のあることを記載する。また,1回に3日分以上の OTC 薬の服用を必要とする場合は医師や薬剤師に相談すること,また頭痛を緩和するため頻回または長期に服用すると頭痛を悪化させる可能性があることも記される。MHRA と製造業者は依存を起す人はわずかであるが,これらの使用上の注意により防ぐことが可

能であるとしている。

注意

- 1) Codeine の不正使用は以前から問題となっており、医療従事者は codeine の不正使用について数十年前から認識していた。Codeine や dihydrocodeine を含むほとんどの薬剤は、すでにその製品情報に警告を記載している。
- 2) Codeine を含む OTC 薬の利用状況については、2005 年 3 月と 6 月に SCOP(Sub Committee on Pharmacovigilance)と CSM に提出された報告の中で、codeine を含む OTC 薬の不正使用や依存の報告は、販売量の割に少数であったことが示されていた。CSM はこの報告の検討から、未報告の症例がたとえあっても問題の波及は大きくなく、同剤を使用するベネフィットがリスクを上回るとしている。CSM はまた codeine や dihydrocodeine を含む医薬品の最大包装単位を 32 錠にすることを提言し、これらの薬剤の薬局での販売継続を決定した。
- 3) Codeine と dihydrocodeine を含む処方箋薬の患者用リーフレットには、当該の警告を記載するよう改訂される予定である。

コデイン (codeine, 麻薬性鎮咳剤, 鎮痛剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

ジヒドロコデイン (dihydrocodeine, 麻薬性鎮咳剤, 鎮痛剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.16(08/25)R2

【 英 MHRA 】

Certain Ayurvedic medicines may contain heavy metals

• アーユルベータ製品 - 重金属含有

通知日: 2005/08/15

http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/herbalmeds/ayurvedic_heavymetal_aug05.pdf

英国内で流通しているアーユルベータ製品のうち、高濃度の水銀、ヒ素、鉛を含有する疑いのあるものをパッケージの写真入りで公表して消費者が摂取しないように警告している。

関連情報

http://www.mhra.gov.uk/news/Press_180805_heavymetals_herbal_medicines.pdf

Vol.3(2005) No.16(08/25)R3

【 米 FDA 】

Isotretinoin - Accutane and generic isotretinoin

• Isotretinoin - リスク管理制度の強化に関する公衆衛生勧告

通知日: 2005/08/12

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/isotretinoin2005.htm>

FDA は [Accutane] とジェネリック isotretinoin 製剤に関する iPLEDGE と呼ばれる強化したリスク

管理制度を承認したことを医療関係者と患者に通知した。強化された制度下では、[Accutane]を取り扱う卸売業者、医師、薬局と服用する患者には登録が義務づけられ、妊娠時の曝露を極力減らすための責任分担への同意を求められる。

Isotretinoin は、他の治療法に反応しない非常に重篤なタイプのざ瘡治療に適応がある薬剤で、胎児への曝露による先天異常のリスクがある。

iPLEDGE の概要によれば、この制度は流通から処方・調剤・服用にいたる全過程において患者に登録・認可と照会を要求する厳格なものである。出産能力を有する女性においては、処方にはその時点での妊娠検査陰性の結果が必要であり、処方医にはこの結果を iPLEDGE システムに入力する義務が課せられる。

FDA は、iPLEDGE プログラムの承認以外にも、isotretinoin 投与前後における患者と処方医による精神症状とうつ症状のリスクを伴うことに関する認識と管理の向上を目的として、現行の警告、患者情報、インフォームドコンセント用書類の改訂を承認した。

関連情報

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01218.html>

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/accutane/default.htm>

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/patient/IsotretinoinPT.htm>

医薬品安全性情報 Vol.2 No.23 (2004/12/09)

(iPLEDGE 関連情報)

<https://www.ipledgeprogram.com/>

isotretinoin (難治性にきび治療薬) 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.16(08/25)R4

【 米 FDA 】

FDA MedWatch

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER - May 2005

- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2005年5月)

通知日: 2005/08/05

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/may05_quickview.htm

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、副作用の各項目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、および新規または更新された安全性情報が掲載されている。

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
Estradiol transdermal system	Alora					
Fondaparinux sodium	Arixtra (Injection)					
Candesartan cilexetil	Atacand (Tablets)					
Cefuroxime for Injection USP and Dextrose Injection USP	Cefuroxime for Injection USP and Dextrose Injection USP					
Clozapine	Clozaril (Tablets)					
Etodolac	Lodine Capsules and (Tablets)					
Naproxen sodium 220 mg	Midol Extended Relief					
Peginterferon alfa-2a	Pegasys					
Ropinirole hydrochloride	Requip (Tablets)					
Cimetidine 200mg	Tagamet HB (Tablets)					
Lisinopril/hydrochlorothiazide	Zestoretic (Tablets)					
Lisinopril	Zestril (Tablets)					
Simvastatin	Zocor (Tablets)					
0.45% Sodium Chloride Injection 0.9% Sodium Chloride Injection	0.45% Sodium Chloride Injection 0.9% Sodium Chloride Injection					
Risedronate sodium	Actonel (Tablets)					
Cefazolin for Injection USP and Dextrose Injection USP	Cefazolin for Injection USP and Dextrose Injection USP					
Ciprofloxacin hydrochloride Ciprofloxacin	Cipro (Tablets) Cipro Oral Suspension					
Ciprofloxacin	Cipro XR (extended-release tablets)					
Doxycycline hyclate	Doryx Delayed-Release Capsules					
Isradipine	DynaCirc Capsules					
Isradipine	Dynacirc CR (controlled-release tablets)					
Imatinib mesylate	Gleevec (Tablets)					
Ertapenem	Invanz (Injection)					
Chlorambucil	Leukeran (Tablets)					
Vardenafil hydrochloride	Levitra (Tablets)					
Etodolac	Lodine XL (extended-release tablets)					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Memantine hydrochloride	Namenda (Tablets)					
Norgestimate/ethinyl estradiol Norgestimate/ethinyl estradiol	Ortho Tri-Cyclen (Tablets) Ortho-Cyclen (Tablets)					
Potassium Chloride in Sodium Chloride Injection	Potassium Chloride in Sodium Chloride Injection					
Potassium Chloride in 5% Dextrose Injection	Potassium Chloride in 5% Dextrose Injection					
Becaplermin	Regranex (Gel 0.01%)					
Infliximab	Remicade (IV Injection)					
Galantamine hydrobromide	Reminyl (Tablets, Oral Solution, Extended-Release Capsules)					
Atomoxetine hydrochloride	Strattera (Capsules)					
Thallos Chloride TI 201	Thallos Chloride TI 201 (Injection)					
Tenofovir disoproxil fumarate	Viread (Tablets)					
Dexrazoxane	Zinecard (Injection)					
Linezolid	Zyvox (Tablets, Injection, Oral Suspension)					
Bicalutamide	Casodex (Tablets)					
Ciprofloxacin	Cipro I.V. (Intravenous Infusion)					
Ofloxacin Otic	Floxin Otic (Solution 0.3%)					
Lidocaine	Lidoderm (Patch 5%)					

Vol.3(2005) No.16(08/25)R5

【カナダ Health Canada】

Public Advisory: Updated Renal Safety Information on [Zometa](zoledronic acid) and [Aclasta](zoledronic acid)

- [Zometa]および[Aclasta](zoledronic acid)の腎安全性に関する情報の更新

通知日: 2005/08/09

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/zometa_aclasta_pa-ap_e.html

Health Canada との協議を受けて, Novartis Pharmaceuticals Canada 社は[Zometa](静注用 zoledronic acid 4mg)の処方情報の改訂および, [Aclasta](zoledronic acid - 5mg 単回投与静注用)の新規の製品モノグラフについて通知した。

[Zometa](zoledronic acid)

[Zometa]は次の症状の治療に適応がある。a)種々の癌の骨転移, b)多発性骨髄腫および c)腫瘍による高カルシウム血症。

[Zometa]による治療中の腎機能低下のリスクを最小限にするため,[Zometa]の製品モノグラフを改訂する。改訂は,軽度から中等度の腎機能不全のある進行癌の患者や,腫瘍による高カルシウム血症の再治療を要する患者に該当する。

腎機能の悪化(腎不全に進行するおそれがある)が,[Zometa]で報告されている。また,これは他の bisphosphonate 系薬剤でも生じることがわかっており,医師は[Zometa]投与前には毎回,腎機能を測定する必要がある。**重篤な腎機能障害の患者には[Zometa]の使用を推奨しない。**また,[Zometa] (zoledronic acid)の1回量は4mg以下で,15分以上かけて点滴すべきである。

・固形癌および多発性骨髄腫の骨転移

[Zometa]での治療開始前に医師が腎機能を測定し,血液検査の結果により軽度から中等度の腎機能不全が見られた場合は,その重篤度により[Zometa]を減量する。その後[Zometa]の投与前に毎回,腎機能のモニターを継続する。検査により腎機能の悪化が示された場合,検査値が正常に戻るまで[Zometa]による治療を中止する。

・腫瘍による高カルシウム血症

病初では[Zometa]に完全に反応あるいは部分的に反応した患者が,初期の治療後,血中カルシウム濃度が正常に戻らない場合,[Zometa]4mg で再治療する可能性はあるが,腫瘍による高カルシウム血症の再治療に対して,[Zometa]の8mg 投与は推奨されない。

[Aclasta](zoledronic acid)

Health Canada は最近,骨ページェット病の患者の治療に対して[Aclasta]を承認した。腎機能の悪化(腎不全に進行するおそれがある)が[Aclasta]を含む bisphosphonate 系薬剤で報告されており,[Aclasta]による治療前に,医師が腎機能を測定する必要がある。[Aclasta]の使用は,重篤な腎機能障害の患者には推奨されない。また,15分以上かけて点滴すべきである。

ゾレドロン酸(zoledronic acid,ビスホスホネート系骨代謝改善薬)国内:発売済 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.3(2005) No.16(08/25)R6

【 EU EMEA 】

EMEA Public Statement : Metabolic and cardiovascular complications of antiretroviral therapy in HIV- infected patients

• HIV 感染患者における抗レトロウイルス療法の代謝疾患および心血管系疾患の合併症

通知日 : 2005/08/05

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/24902205en.pdf>

抗レトロウイルス剤併用療法 (CART) とリポジストロフィー症候群 (脂肪再分布) や高脂血症等の代謝疾患, さらにこれらに付随する心血管系疾患や脳血管疾患との関連が懸念され, 長期の合併症に関して, 販売権者 (MAHs) の共同資金提供による疫学的研究 (主として VA Retrospective Study^{*1}, D.A.D Study^{*2}) が 1999 年に開始された。

2003 年 3 月, 中間結果が報告され, この段階では長期 CART の心血管系作用は決定的には示されないとして, 最短 2005 年 1 月までの追跡期間延長が認められた。

(<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/238303en.pdf>)

2005 年 6 月の CHMP (旧呼称 CPMP) において MAHs は D.A.D 研究および VA 研究による新規のデータを記載した報告を改めて提出し, 2008 年 1 月までの D.A.D 研究の継続を提案し, CHMP はこれを承認した。

D.A.D 研究では CART により心筋梗塞 (MI) のリスクは上昇したが, VA 研究では MI もしくは (心血管系疾患や脳血管疾患による) 入院のリスクの上昇はみられなかった。D.A.D 研究での心筋梗塞や他の血管作用のリスク上昇を考慮に入れても, これら 2 件の研究により, 全般に HIV 感染における抗レトロウイルス療法のリスク-ベネフィットバランスは非常に好ましいものであり, HIV 感染患者への CART の適応を中止すべきではないことが示されている。D.A.D 研究の完全な最終報告は 2009 年の初頭に提出される予定である。

* 1: 在郷軍人データベースを用いた “A Retrospective Cohort of the Risk of Cardiovascular Events in HIV Patients on HAART” 研究

* 2: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs として知られている, 心血管系リスクを評価するための大規模マルチコホート前向き研究

Vol.3(2005) No.16(08/25)R7

【 EU EMEA 】

Press release : European Medicines Agency consulting on a draft guideline on pharmacovigilance for medicines used in children

● プレスリリース:小児に使用される薬の監視制度に関するガイドライン(案)を EMEA が諮問

通知日:2005/08/12

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/26213505en.pdf>

European Medicines Agency(EMEA)が小児患者(生後~18歳まで)向けの医薬品監視制度実施に関するガイドライン(案)の6ヶ月間の公開諮問を開始した。小児用薬の問題に特化したガイドラインはこれが初めてである。EMEAの取り組みには、小児における薬物有害反応の報告だけでなく、小児用薬の長期安全性の検討に対応しうる試験計画の要件を検討する目的もある。

欧州委員会によれば、小児の治療に用いられている薬の50%以上は適応外の使用で処方されている。その理由は、これらの薬には小児における適応がない。臨床試験が適切に行われておらず、認可されていないためである。年齢および小児期の成長・発達過程の違いから、子供たちには大人に見られるのとは性質、種類、重篤度の異なる副作用を起こす可能性がある。副作用を検知するシステムは小児においては大人の場合のように有効でない可能性がある。子供たちは有害事象を伝えられないかもしれないし、有害事象として認識できないかもしれない。副作用の報告率が悪いのに加えて、適応外使用が薬物有害反応の発生を助長している可能性もある。

ガイドラインの目的は、小児使用への認可の有無にかかわらず、子供に使われるすべての医薬品の監視体制を強化することにある。欧州委員会は2004年9月に小児治療薬の研究、開発、承認を促進する目的の新たな法案を提出した。提案された規制には医薬品監視制度に関する多くの条項が含まれており、ガイドラインのEMEA原案は、規制発効後にこれを施行するための準備作業である。EMEAは本ガイドラインに関する意見、特に小児患者を担当する医療従事者からの意見を歓迎する。

以上

連絡先

安全情報部第一室

竹村 玲子, 天野 博夫, 山本 美智子