

医薬品安全性情報 Vol.3 No.17 (2005/09/08)

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 (2005 年 6 月) [米 FDA]2
- 小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要を発表 (2005 年 8 月 25 日)
[米 FDA]4
- 危篤状態の患者における albumin 療法 [カナダ Health Canada]5
- [‘Adderall XR’] (amphetamine 塩類) の販売再開を承認: 心血管系副作用で販売停止中
[カナダ Health Canada]6
- [‘Iressa’] (gefitinib) : 適応制限 [カナダ Health Canada]7
- WHO Drug Information Vol.19 , No.2 , 2005.....7
Medroxyprogesterone の骨密度への影響 (シンガポール)7
TNF 阻害薬: 安全性情報の更新 (シンガポール)8
Erythropoietin: 癌患者における注意 (シンガポール)10
ツベルクリン精製蛋白誘導体 (Mantoux) と重篤なアレルギー反応 (カナダ)11
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3 , 200512
Albumin 危篤状態の患者における安全性の問題 (米国)12
Donepezil - 横紋筋融解の警告 (日本)13
Phenylpropanolamine - 副作用報告検討のため販売停止 (ポルトガル)13
Valdecoxib - 販売停止の国が増加 (カナダ, EU, インド)14
Veralipride - 神経系および他の副作用のために販売停止 (スペイン)15
抗痙攣薬 - 薬剤と自殺の関連性を検討 (米国)15
Fluorescein - 安全使用の勧告 (仏)16

注:[] は当該国における商品名

各国規制機関情報 (2005/08/31 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.3(2005) No.17(09/08)R3

【 米 FDA 】

FDA MedWatch

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

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2005 年 6 月)

通知日 : 2005/08/24

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/jun05_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/norethindrone acetate	Activella (Tablets)					
Morphine sulfate injection, USP	Duramorph Preservative-Free					
Somatropin (rDNA origin injection)	Nutropin					
Somatropin (rDNA origin injection)	Nutropin AQ					
Estradiol transdermal system	Climara					
Estradiol/levonorgestrel transdermal system	Climara Pro					
Clozapine	Clozaril (Tablets)					
Emtricitabine	Emtriva (Capsules)					
Conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate Conjugated	Prempro (Tablets) Premphase (Tablets)					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
estrogens/medroxyprogesterone acetate						
Irinotecan hydrochloride	Camptosar (Injection)					
Clozapine, USP	FazaClo Orally Disintegrating (Tablets)					
Doxercalciferol	Hectorol (Injection)					
Levetiracetam	Keppra (Tablets and Oral Solution)					
Lovastatin	Mevacor (Tablets)					
Budesonide inhalation suspension	Pulmicort Respules					
Efalizumab	Raptiva (Injection, Subcutaneous)					
Ezetimibe/simvastatin	Vytorin (Tablets)					
Topiramate	Topamax (Tablets) Topamax (Sprinkle Capsules)					
Capecitabine	Xeloda (Tablets)					
Melphalan hydrochloride	Alkeran (Injection)					
Dolasetron mesylate	Anzemet (Injection)					
Amoxicillin/clavulanate potassium	Augmentin XR (Extended Release Tablets)					
Technetium Tc99m Exametazine	Ceretec (Injection)					
5% Dextrose and Electrolyte No. 48 Injection	5% Dextrose and Electrolyte No. 48 Injection					
5% Dextrose and Electrolyte No. 75 Injection	5% Dextrose and Electrolyte No. 75 Injection					
Aprepitant	Emend (Capsules)					
Etanercept	EnbrelSubcutaneous (Injection)					
Enfuvirtide	Fuzeonfor (Injection)					
Doxercalciferol	Hectorol (Capsules)					
Fosamprenavir calcium	Lexiva (Tablets)					
Niacin	Niaspan (Extended Release Tablets)					
Mannitol injection, USP	Osmitrol (Injection)					
Oxandrolone tablets, USP	Oxandrin (Tablets)					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Potassium Chloride in Lactated Ringer's and 5% Dextrose Injection, USP	Potassium Chloride in Lactated Ringer's and 5% Dextrose Injection, USP					
Sirolimus	Rapamune (Oral Solution and Tablets)					
Interferon beta-1a	Rebif					
3% and 5% Sodium Chloride Injection, USP	3% and 5% Sodium Chloride Injection, USP					
Sodium Iodide I-123	Sodium Iodide I 123 (Capsules)					
Sevoflurane	Ultane Volatile Liquid for Inhalation					
Iron sucrose injection, USP	Venofer (Injection)					
Piperacillin and tazobactam	Zosyn (Injection)					
Zafirlukast	Accolate (Tablets)					
Nitazoxanide	Alinia (Tablets and for Oral Suspension)					
Moxifloxacin hydrochloride Moxifloxacin hydrochloride in sodium chloride	Avelox (Tablets) Avelox I.V. (Injection)					
Esomeprazole magnesium	Nexium (Delayed-Release Capsules)					
Montelukast sodium	Singulair (Tablets, Chewable Tablets and Oral Granules)					

Vol.3(2005) No.17(09/08)R4

【米FDA】

CDER: Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of August 25, 2005

- 小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を公表(2005年8月25日)

通知日: 2005/08/25

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>

医学的評価が追加された医薬品は[Zyvox](linezolid)。医学的, 臨床薬理学的評価が追加された医薬品は[Mobic](meloxicam)

Vol.3(2005) No.17(09/08)R5

【カナダ Health Canada】

Albumin therapy in critically-ill patients.

• 危篤状態の患者における albumin 療法

通知日: 2005/08/18

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/albumin_nth-aah_e.html

Health Canada は危篤状態の患者の救急蘇生用輸液 Albumin の使用に関して、安全性情報の更新を通知する。

- ・最近の大規模な無作為化比較試験 (SAFE) によれば、albumin 投与は血液量減少症の患者の死亡率に影響しない。
- ・SAFE 研究には熱傷の患者は含まれておらず、1998 年のメタアナリシスにより浮上した熱傷患者の albumin 使用に関する安全性の懸念は未だ解決されていない。
- ・頭部外傷患者などの他の患者サブグループにおける albumin の安全使用の評価には、更詳しい研究を要する。
- ・Albumin 投与の際は、承認された製品情報の適応、禁忌、警告と使用上の注意、副作用および用量などの推奨を遵守するよう、医療従事者に注意を喚起する。

1998年8月7日、Health Canada は病院向けに発行した注意文書*には、British Medical Journal 誌 1998年7月25日号の Cochrane Injuries Group による発表に関する情報が記載されている。当該記事は、急激な失血や熱傷のような血液量減少症かつ/または低 albumin 血症で危篤状態の患者に対する albumin 療法の効果を調査した、32の臨床試験をメタアナリシスレビューしている。分析の結果により、albumin で治療した患者は他の輸液で治療した患者と比較して死亡のリスクが6%上昇していることが示された。Albumin がこれらの死亡に関与しているかは不明であり、また有害であるならその理由も不明であった。この結果を受け、当時、医療従事者には albumin の使用を評価するためにはさらに詳しい調査が必要であり、承認された製品情報で推奨される用法を厳密に遵守するよう注意喚起がなされた。

2004年5月27日、New England Journal of Medicine 誌で SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation) の結果が発表された。SAFE は集中治療室の入院患者の急速輸液について 4% albumin と生理食塩水を比較した大規模無作為化試験であり、一次アウトカム指標は 28 日間でのすべての原因による死亡であった。約 7,000 人の患者が試験に参加した。死亡のリスクは albumin を投与した患者と生理食塩水を投与した患者でほぼ同じであった [RR[0.99], 95%CI[0.91 ~ 1.09]]。これにより、1998 年に浮上した安全性の問題は解決された。しかし、SAFE 試験には熱傷患者が含まれておらず、外傷患者のサブグループの予備解析によれば、頭部外傷のある患者で albumin 群の死亡率は上昇した [RR[1.36], 95%CI[0.99 ~ 1.86], p=0.04]。敗血症の患者について、albumin 群で比較的高い生存率が見られたが、統計的に有意ではなく [RR[0.87], 95%CI[0.74

~ 1.02], p=0.09], この観察の臨床的な重要性も明らかではない。SAFE 試験の検出力はサブグループ間の差異を検出するには不十分であり, 差異は偶然による可能性があり注意が必要である。

Cochrane Injuries Group による新規のメタアナリシスが 2004 年 10 月 18 日に発表された。このメタアナリシスは SAFE 試験やその後の試験を含み, これにより血液量減少症に対して albumin を使用すると, 死亡の RR は 1.01 [95% CI[0.92 ~ 1.10]] となり, albumin 投与は血液量減少症の患者の死亡率に影響しないことが示された。

Albumin 投与が特定の患者サブグループに与えるリスクやベネフィットについては, 十分な検出力をもつ試験により評価されるべきであるとしている。

* http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/1998/albumin_nth-ah_e.html

アルブミン (albumin, 血液製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.17(09/08)R6

【カナダ Health Canada】

Health Canada allows [Adderall XR] back on the Canadian market

• [Adderall XR] (amphetamine 塩類) の販売再開を承認: 心血管系副作用で販売停止中
通知日: 2005/08/24

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2005/2005_92_e.html

Health Canada が中枢神経系賦活薬[‘Adderall XR’]の販売再開を承認すると発表した。同薬は 2005 年 2 月 9 日付けで, 突然死, 心関連死, 卒中発作と関連する疑いを理由に販売停止の処分を受けていた。製造元からの申し立てによりこの処分に関する審査を行っていた New Drug Committee (NDC: 新薬委員会) の勧告に従った決定とされているが, 勧告の内容は未発表である。

販売再開にあたっては, 器質的な心異常のある患者における使用に対する警告等, 多くのラベリング改訂を中心とする付帯条件が付けられている。

関連情報

医薬品安全情報 Vol.3 No.04

アンフェタミン (amphetamine, 非カテコラミン・アドレナリン作用薬) 海外: 発売済 (ADHAD 治療薬として)

デキストロアンフェタミン (dextroamphetamine, 非カテコラミン・アドレナリン作用薬) 海外: 発売済 (ADHAD 治療薬として)

Vol.3(2005) No.17(09/08)R7

【カナダ Health Canada】

Health Canada recommends restricting the indication for [Iressa] to patients whose tumours are EGFR expression status positive or unknown

- [Iressa](gefitinib):**適応制限**

通知日:2005/08/26

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/iressa_hpc-cps_e.html

AstraZeneca Canada 社と Health Canada は非小細胞肺癌治療薬[‘Iressa’](gefitinib)の適応をEGF 受容体(EGFR)発現が陽性かこれが不明の患者に制限すると発表した。この変更は[‘Iressa’]の延命効果を検討する第三相試験(ISEL 試験)の中間報告において有意な効果が認められなかった情報に基づくものとしている。

ISEL 試験で検討されたEGFR 発現と[‘Iressa’]の延命効果の相関に関して、EGFR 陰性の患者には[‘Iressa’]によるベネフィットは期待できないが、それ以外(陽性、不明)の患者には可能性が残されているとしている。ISEL 試験の最終結果を含めて根拠となるデータの提示はない。

今回の変更は製品モノグラフの「適応と用法」および「禁忌」の両項目に盛り込まれ、ラベリングの改訂も早急に行われる。

ゲフィチニブ(gefitinib, 抗悪性腫瘍剤, EGFR(受容体型チロシンキナーゼ)阻害剤)

国内:発売済 海外:発売済

【豪 TGA】

該当情報なし

【EU EMEA】

該当情報なし

Vol.3(2005) No.17(09/08)R8

【WHO EDM】

- WHO Drug Information Vol.19, No.2, 2005

Safety and Efficacy Issues

Effect of medroxyprogesterone on bone mineral density

Medroxyprogesterone の骨密度への影響(シンガポール)

通知日:2005/08/03

http://www.who.int/druginformation/vol19num2_2005/DI19-2.pdf

長期の避妊に medroxyprogesterone acetate を使用する女性は骨密度(BMD)の著しい減少の可

能性があることが、新規のデータにより示された。[Depo-Provera](medroxyprogesterone acetate) は progestogen 単独の注射剤である。本剤は 1989 年にシンガポールで登録され、避妊、子宮内膜症の治療、閉経期の血管運動神経性障害、再発性の子宮内膜癌や腎癌の症状緩和治療、および閉経後の女性のホルモン依存性の再発性乳癌の治療に適応がある。米国 FDA、英国 CSM やカナダ Health Canada 等国際的な規制機関が、BMD の変化に関する[Depo-Provera]処方情報の改訂を勧告している。

Medroxyprogesterone acetate の長期の使用は BMD を著しく減少する可能性があり、また投与期間が長いほど減少の割合が高いことが、最近のいくつかの研究により明らかになった。この BMD の減少は、薬剤の投与中止後も完全には回復しない可能性がある。臨床比較試験において、避妊のため最大 5 年間[Depo-Provera]注射液(150mg 筋注)を使用している女性は、対照群の BMD に有意な変化がないのに比較して、脊椎や大腿骨頸部および股関節部の BMD が平均で 5 ~ 6% 減少していた。BMD の減少は使用開始からの 2 年間でより顕著であり、その後減少の割合は低下する。

[Depo-Provera]のシンガポール国内の添付文書は以下の警告を含むよう改訂する予定である。

- ・Medroxyprogesterone acetate 注射液を長期に使用する閉経前の女性では BMD が著しく減少する可能性があるため、リスク-ベネフィット評価を検討すべきである。
- ・他の治療法が適切でないときにのみ、長期(例えば 2 年以上)の避妊や子宮内膜の治療に medroxyprogesterone acetate 注射液を使用すべきである。
- ・骨粗鬆症のリスクファクターのある女性では、他の避妊法や子宮内膜治療薬をふまえて medroxyprogesterone acetate 注射液の使用に対するリスク/ベネフィットを検討すべきである。

文 献

- 1) Health Science Authority (HSA). ProductSafety Alert 17 March 2005 at

<http://www.hsa.gov.sg/cda/safetyalerts>

メドロキシプロゲステロン(medroxyprogesterone, 黄体ホルモン剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.17(09/08)R9

[WHO EDM]

WHO Drug Information Vol.19 , No.2 , 2005

Safety and Efficacy Issues

Tumour necrosis factor inhibitors: safety update

TNF 阻害薬: 安全性情報の更新(シンガポール)

通知日: 2005/08/03

http://www.who.int/druginformation/vol19num2_2005/DI19-2.pdf

- 3 剤の腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬がシンガポールで登録され、関節リウマチの治療に対して承

認められた：[Remicade](infliximab) , [Enbrel](etanercept)および[Humira](adalimumab)。これらのモノクローナル抗体は炎症性および免疫応答制御サイトカインであるヒト TNF に結合する。TNF は過剰発現すると、関節リウマチのような疾患において慢性的な炎症を生じる。市販後調査により、まれであるが重篤な有害事象がいくつか明らかになった。Heath Science Agency は TNF 阻害薬に関していくつかの重要な安全性情報を強調している。

悪性腫瘍 - リンパ腫

臨床試験において、対照群に比較して TNF 阻害薬投与群の患者にリンパ腫の症例が多い。リンパ腫の標準化発生比(SIR)は一般の母集団に比較して治療群のほうが高い。ある特定の薬剤の臨床試験で観察された副作用の発生率は、他の TNF 阻害薬の臨床試験における副作用の発生率と直接的に比較することはできないことに注意すべきである。これは、試験デザインや患者母集団がそれぞれの TNF 阻害薬の臨床試験において、また他のさまざまな臨床試験において異なるためである。3 剤を直接的に比較した研究は行われていない。関節リウマチの患者、特に強い活動期の患者はリンパ腫の発生リスクが比較的高い可能性がある。リンパ腫以外の他の悪性腫瘍も TNF 阻害薬治療中の患者に観察された。悪性腫瘍発生に関係のありそうな TNF 阻害薬の作用機序はわかっていない。

血液学的事象

再生不良性貧血を含む汎血球減少症(致死例もある)が、TNF 阻害薬投与患者においてまれに報告されている。TNF 阻害薬を使用する際、特に血液疾患の既往のある患者は注意すべきである。医師は、TNF 阻害薬を投与中のいかなる時期においても、血液疾患や感染(例 持続性の発熱、咽頭痛)の症状や徴候が生じた場合は速やかに受診するよう、患者に指導すべきである。血液学的な異常が顕著であることが確認された患者は、治療の中止を検討すべきである。

肝毒性と infliximab

急性肝不全、黄疸、肝炎や胆汁うっ滞等重篤な肝障害が infliximab に関連して報告されている。しかし、infliximab とこれらの事象の因果関係は未だ確立されていない。これらの重篤な作用は、infliximab 投与開始後 2 週間から 1 年以上後に生じることが報告されている；多くの症例では、肝障害の発生に先行する血中肝アミノトランスフェラーゼの濃度上昇は認められていない。致死的な症例、あるいは肝移植が必要になった症例もあった。患者が黄疸かつ/または肝逸脱酵素の著しい上昇を示した場合、infliximab の投与を中止し、異常について綿密に診察すべきである。臨床試験では、重篤な肝障害に進行しない軽度から中等度の ALT や AST の上昇が、infliximab 投与患者に観察された。Heath Science Agency は国内の添付文書に必要な改訂を行うため、関係企業と作業を続けている。(本号「文献情報」に関連情報)

文献

- 1) Update on the TNF blocking agents. Briefing Document for FDA Arthritis Advisory Committee, 4 March 2003.
- 2) HSA Product Safety Alert 31 March 2005 at <http://www.hsa.gov.sg/cda/safetyalerts>
インフリキシマブ(infliximab, ヒト抗 TNF alfa モノクローナル抗体) 国内: 発売済 海外: 発売済

エタネルセプト(etanercept, ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプター融合タンパク) 国内: 発売済
海外: 発売済

アダリムマブ(adalimumab, ヒト抗 TNF α モノクローナル抗体) 国内: Phase II (2005/07/29 現在)
海外: 発売済

Vol.3(2005) No.17(09/08)R10

[WHO EDM]

WHO Drug Information Vol.19, No.2, 2005

Safety and Efficacy Issues

Erythropoietin: caution in cancer patients

Erythropoietin: 癌患者における注意(シンガポール)

通知日: 2005/08/03

http://www.who.int/druginformation/vol19num2_2005/DI19-2.pdf

シンガポールで現在登録されている erythropoietin(EPO)製剤は [Eprex](epoetin α)および[Recormon](epoetin β)であり、両剤の適応は以下のとおりである。

- ・腎不全の患者の貧血治療
- ・自己血輸血のための増血
- ・癌患者における貧血の予防と治療

癌患者のEPOの臨床での使用が、血栓性の血管事象のリスクかつまたは腫瘍の進行や生存期間への悪影響に関連する可能性があるという、安全性の懸念が最近浮上した。これを受けて Health Sciences Authority とその Pharmacovigilance Advisory Committee (PVAC)は、癌患者におけるEPOの使用を再検討している。以下の臨床試験の発表で浮上した安全性の懸念により、いくつかの国際的な規制機関もまた、癌患者におけるEPOのリスク-ベネフィットプロフィールを検討している。

ENHANCE study は二重盲検プラセボ対照試験で、頭頸部腫瘍の治療に放射線療法を受けている被験者で、貧血の改善が腫瘍管理を改善するかを評価した。患者は無作為化され、epoetin β もしくはプラセボを投与された。血管障害(高血圧, 出血, 静脈血栓症/肺塞栓症, 心血管障害)が、プラセボ群で5%に発症、epoetin β 群では11%であった。Epoetin β 治療は死亡率や腫瘍の進行に関する副作用に関連していると結論付けている。

Breast Cancer Erythropoietin Trial (BEST)は、化学療法を中断した転移性乳癌の患者でepoetin α とプラセボを比較した無作為化比較試験である。試験は、epoetin α が生存率とQOLを改善するかを調査するためデザインされた。死亡率はプラセボ(24%)に比較してepoetin α 治療群(32%)で高い結果となった。血栓性血管事象が、両群の生存率の差に著しく寄与する因子となった可能性がある。EPOでの治療は血栓性血管事象のリスクの上昇に関連している。また、被験

者が貧血の改善を超えて過剰に治療された場合、このような事象が高頻度に生じると推測される。ASCO(American Society of Clinical Oncology), ASH(American Society of Hematology)およびEORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)がそれぞれに、癌患者におけるEPO使用に対して、エビデンスに基づく臨床治療ガイドラインを作成している。両ガイドラインとも、化学療法かつまたは放射線療法を受けている癌患者がEPOでの治療を開始する場合は、血中ヘモグロビン値が11g/dL未満であることを推奨している。

癌患者におけるEPOのリスク-ベネフィットに基づいて、PVACは以下の事項を推奨している：

- ・癌患者における貧血の予防に対するEPOの使用という適応は妥当ではない
- ・EPOで治療する場合、癌患者の目標とする血中ヘモグロビン濃度は、最高でも12g/dLまでとすべきである。

文献

- 1) Lancet, 362:1255-1260 (2003).
- 2) Lancet Oncology, 4: 459-460 (2003).
- 3) Journal of Clinical Oncology, 20: 4083 (2002).
- 4) European Journal of Cancer; 40: 2201 (2004).
- 5) HSA Product Safety Alert. 31 March 2005 at <http://www.hsa.gov.sg/cda/safetyalerts>
- 6) Epoetin alfa and blood clot formation in cancer patients. WHO Drug Information, 18(4): 285 (2004).

エポエチン アルファ(遺伝子組換え) [epoetin alfa(genetical recombination), 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

エポエチン ベータ(遺伝子組換え) [epoetin beta(genetical recombination), 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

Vol.3(2005) No.17(09/08)R12

[WHO EDM]

WHO Drug Information Vol.19 , No.2 , 2005

Safety and Efficacy Issues

Tuberculin purified protein derivative (Mantoux) and serious allergic reactions

ツベルクリン精製蛋白誘導体(Mantoux)と重篤なアレルギー反応(カナダ)

通知日: 2005/08/03

http://www.who.int/druginformation/vol19num2_2005/DI19-2.pdf

アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹かつまたは呼吸困難を含む急性のアレルギー反応が、ツベルクリン精製蛋白誘導体[Tubersol]の皮内反応検査の後に、非常にまれに報告されている。これらの副反応は、過去にツベルクリン皮内検査を過去に行ったことのない人にも生じる可能性が

ある。アナフィラキシー反応やその他の急性過敏反応が生じた場合、一般のアレルギー反応と同様に塩酸 epinephrine 液 (1:1000) などの薬剤が有効である。医療従事者はアナフィラキシーに対応するため接種後最低 15 分間、即時型反応に対し患者をモニターすべきである。

カナダでは、アナフィラキシー反応、血管浮腫、浮腫、蕁麻疹、咽喉腫脹/咽喉絞扼感や口唇腫脹が、過去にツベルクリンを接種したことのない患者でも報告されている。医療従事者は製品の用法のリーフレットの情報に従うよう指導されている。リーフレットには、ツベルクリン皮内検査をする患者に対し即時型の全身性アレルギー反応に対処する準備と、接種後最低 15 分間は即時型反応に対し患者をモニターする必要があることが記載されている。

文献

- 1) Canadian Immunization Guide 2002. P. 14.
http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf/part1-cdn_immuniz_guide-2002-6.pdf
- 2) Communication from Sanofi Pasteur at <http://www.sanofipasteur.ca> and Health Canada website
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_e.html 19 May 2005.

Vol.3(2005) No.17(09/08)R13

• WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2005

Regulatory Matters

Albumin -- Safety issues in critically ill patients

Albumin 危篤状態の患者における安全性の問題(米国)

通知日: 2005/08/24

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005_3.pdf

米国FDAは最近の研究の検討をうけて、危篤患者へのAlbumin投与の安全性に関する従来の通達を改定した。1998年、Cochrane Injuries Groupのメタアナリシスが発表され、FDAは危篤状態の患者へのAlbumin投与について「重大な懸念」を表明していた。研究によれば、危篤患者において生理食塩水投与患者に比較してAlbumin投与患者で死亡の相対リスクが高かった；この知見は、血流量減少症、熱傷および低蛋白血症の患者でも同様であった。2005年3月、BPAC(Blood Products Advisory Committee)は無作為化比較試験(SAFE study: Saline versus Albumin Fluid Evaluation, N Engl J Med 2004;350:2247-56)の結果を認め、Cochraneのメタアナリシスにより浮上した以前からの安全性の懸念を払拭した；SAFE試験では、一般の集中治療室の患者の死亡率は、救急蘇生用輸液でAlbuminを投与した患者と生理食塩水を投与した患者で同じであった。FDAは、通達の改定はBPACの勧告に基づくと述べている。

しかし、SAFE試験では熱傷患者は除外されており、熱傷患者のAlbumin投与の相対的な安全性は明らかになっていない。

文献

- 1) Safety of albumin administration in critically ill patients. United States Food and Drug

Administration,16 May 2005

<http://www.fda.gov>

アルブミン (albumin , 血液製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.17(09/08)R14

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3 , 2005

Regulatory Matters

Donepezil - Warning of rhabdomyolysis (日本)

Donepezil - 横紋筋融解の警告(日本)

通知日: 2005/08/24

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005_3.pdf

厚生労働省は、[Aricept](donepezil)に関連した横紋筋融解の可能性に関する新規の警告を追加した。本剤はアセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害剤である。厚労省は、本剤で治療したアルツハイマー病と他の合併症を持つ 70 歳の男性の死亡により、今回の措置をとった。警告には、筋痛、尿中/血中ミオグロビン濃度の上昇や急性腎不全が見つかった場合、治療を中止すべきであるとしている。

文 献

1) Scrip World Pharmaceutical News No. 3067, 29 June 2005

<http://www.scripnews.com>

ドネペジル〔donepezil, コリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.17(09/08)R15

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3 , 2005

Regulatory Matters

Phenylpropanolamine - Suspended while adverse reaction reports are reviewed

Phenylpropanolamine - 副作用報告検討のため販売停止(ポルトガル)

通知日: 2005/08/24

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005_3.pdf

ポルトガルの規制機関 Infarmed は、脳出血その他の副作用の世界的な懸念により phenylpropanolamine(PPA)のリスク/ベネフィットを検討する間、鼻炎薬の PPA を含む風邪薬の販売を停止した。PPA の使用に関連して出血性卒中のリスクの報告 (N Eng J of Med, 2000; 343: 1826-32)により、数カ国で PPA 含有製剤が回収された経緯がある。(WHO Pharmaceuticals

Newsletters No. 4, 1996 および No. 5, 2004 参照)

文献

1) Boletim de Farmaco Vigilancia, 2005, 9(2).

フェニルプロパノールアミン (phenylpropanolamine (PPA), 交感神経作用薬)

国内: 販売中止 (2005/03/31 経過措置期間満了), 海外 (米国): 販売中止

国内での PPA 含有の OTC 薬販売は継続されている。

Vol.3(2005) No.17(09/08)R16

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2005

Regulatory Matters

Valdecoxib - Sales suspended in more countries

Valdecoxib - 販売停止の国が増加 (カナダ, EU, インド)

通知日: 2005/08/24

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005_3.pdf

Pfizer 社は EU 諸国とカナダで, 規制機関の要請により [Bextra] (valdecoxib) の販売を自主的に停止した。Pfizer 社は, 米国でも同様の措置に合意している (WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2005 参照)。販売停止は, 更に詳しい安全性の再検討のために有効である。Health Canada は, 心血管作用, 消化管作用および, まれではあるがステューブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死融解症や多形紅斑のような生命を脅かす可能性のある皮膚作用に関して再検討し, 十分な安全性のエビデンスを確立する必要があると述べている。当局は処方医に対し, 新規の患者に本剤の投与を開始しないこと, valdecoxib を投与中の患者は注意深くモニターするか, 必要に応じてその他の薬剤に変更するよう通達している。インドの Ranbaxy Laboratories 社は valdecoxib 製剤の販売を自主的に中止している。インドの Drug Controller General は valdecoxib のベネフィット/リスクプロファイルを検討中であるが, Ranbaxy 社は販売中止を決定している。Celecoxib, parecoxib, valdecoxib や etoricoxib のような選択的 COX-2 阻害剤について, インドのラベルおよび販売促進資料には 使用上の注意 を記載するよう要請している (WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2005 参照)。

文献

1) EMEA statement, EMEA/121637/2005, 7 April 2005

<http://www.emea.eu.int>

2) 'Dear Health-care Professional' letter from Pfizer Canada Inc., 21 April 2005

<http://www.hc-sc.gc.ca>

3) Scrip World Pharmaceutical News No. 3048, 22 April 2005

<http://www.scrippharma.com>

バルデコキシブ (valdecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 海外: 販売停止 (2005/04/07 現在)

Vol.3(2005) No.17(09/08)R17

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3 , 2005

Regulatory Matters

Veralipride - Suspended due to neurological and other adverse reactions

Veralipride - 神経系および他の副作用のために販売停止(スペイン)

通知日 : 2005/08/24

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005_3.pdf

スペイン当局 (Spanish Agency for Medicines and Medical Devices) は、スペイン国内での [Agreal] (veralipride) の販売承認を 2005 年 6 月付けで停止した。今回の措置はスペインの医薬品安全性委員会 (Medicines Safety Committee) の結論に基づくものである。委員会は、veralipride 使用に関連する精神障害や神経学的障害および離脱症状について検討した。当局はウェブサイト上で声明を発表し、国内の全ての医療従事者にこの情報を通知した。

文 献

1) Comunicacion. Agencia Espanola de medicamentos (Agemed), 20 May 2005

<http://www.agemed.es>

veralipride (抗精神病薬) 海外 : 発売済

Vol.3(2005) No.17(09/08)R18

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3 , 2005

Safety of Medicines

Anticonvulsants - Drug-suicide link to be reviewed

抗痙攣薬 - 薬剤と自殺の関連性を検討(米国)

通知日 : 2005/08/24

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005_3.pdf

米国 FDA は Pfizer 社と抗痙攣薬の製造業者 13 社に対し、薬剤による自殺かつまたは自殺傾向の増加のエビデンスに対し臨床試験データを再調査するよう要請した。各社は 6 ヶ月間で臨床試験データを再解析するよう求められており、その後 FDA が最終解析を行う。現在市販されている抗痙攣薬の比較試験のデータベースで数件の徴候が見られたこと、および米国で販売されている抗痙攣処方薬 [Neurontin] (gabapentin) を服用している患者に市販後調査で自殺の懸念が生じたことから、FDA は再解析を勧告した。

文 献

1) Scrip World Pharmaceuticals News No. 3050, 29 April 2005

<http://www.scrippharma.com>

Vol.3(2005) No.17(09/08)R19

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3 , 2005

Safety of Medicines

Fluorescein - Recommendations for safe use

Fluorescein - 安全使用の勧告(仏)

通知日 : 2005/08/24

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005_3.pdf

AFSSAPS (French Agency for the Medical Safety of Health Products) は , [AK-Fluor](fluorescein)に関連して重篤な有害事象 , 特にアレルギー反応の報告が増加していると指摘した。2004 年 10 月 , 当局は 23 件の重篤な有害事象の報告を受けており , そのうち 5 件は致死性であった。AFSSAPS は処方医に対し , 検査のベネフィットがない疾患の場合 , 使用上の注意の通り fluorescein による血管造影術を行わないよう勧告した。AFSSAPS は処方医に対し , 詳細に患者の既往を調査し , 検査後 30 分間は綿密に患者をモニターするよう注意喚起し , この情報に関して関係する医療従事者にレターを送付した。

文 献

- 1) Choulika S. Recommendations regarding the use of fluorescein injection. Vigilances, February 2005, 3(25).

fluorescein(フルオレセイン , 蛍光眼底造影剤)国内 : 発売済 海外 : 発売済

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