医薬品安全性情報 Vol.3 No.22(2005/11/17)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

次 B 各国規制機関情報 個別症例安全性報告義務の電子化を MHRA がテスト [英 MHRA]......2 報道発表 : 血液による重篤な副作用を医療監視機関に報告 〔英 MHRA〕......2 アーユルベーダ製品, 漢方薬にヒ素と水銀 〔英 MHRA〕3 ['Avinza'](morphine sulfate 徐放性カプセル):服用時の飲酒は禁忌〔米 FDA]..............3 ['Zevalin'](ibritumomab tiuxetan): 重篤な皮膚および皮膚粘膜反応〔米 FDA].......4 Health Canada が一部の中国産やせ薬を服用しないよう消費者に警告〔カナダ Health EU 内での ['Bextra'](valdecoxib)の販売権停止に関して EMEA からの声明 [EU WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4, 2005 [WHO EDM] Bacitracin, fusafungine, gramicidin, tyrothricin 一局所投与抗生物質製剤の回収 Meloxicam-未成年の関節リウマチへの適応追加と心血管および消化管リスクに関す るラベルの改訂(米国)......8 Nabumetone - 腎への影響に対してラベリングの強化(米国)......8 抗 TNF alfa 製剤 - 潜状結核の活性化に新しい予防法(仏)9 ビンカアルカロイドーくも膜下腔への誤投与による死亡(仏)......10

注:['〇〇〇']〇〇〇は当該国における商品名

I. 各国規制機関情報(2005/11/09 現在)

Vol.3 (2005) No.22 (11/17) R01

【 英 MHRA 】

• 個別症例安全性報告義務の電子化を MHRA がテスト

Mandatory electronic individual case safety report (ICSR) reporting

通知日:2005/11/03

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2022484&ssTargetNodeId=387

医薬品の販売権者(MAH, marketing authorisation holders)から MHRA への個別症例安全性報告(ICSR)の法定報告制度を電子化する試みが開始された。電子報告試験は文書による正式報告に平行して実施され、MHRA、MAH 双方に満足のいく成果が得られた時点で、電子化された報告を正式報告に切り替え、文書報告を廃止する。

Vol.3 (2005) No.22 (11/17) R02

【 英 MHRA 】

• 報道発表 : 血液による重篤な副作用を医療監視機関に報告

Serious adverse blood reactions and events to be reported to UK health watchdog

Press release

通知日:2005/11/08

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2022531&ssTargetNodeId=389

新たに発行した European Blood Safety Directives (欧州血液安全性指針) に呼応して、病院の血液バンク、移植グループ等の血液関連施設が血液による重篤な有害反応、有害事象を MHRA に報告する制度が発足した。医療および血液供給事業のスタッフは SABRE (Serious Adverse Blood Reactions & Events) と呼ばれるオンライン報告システムに登録の上、これを用いて MHRA に報告する。

【 英 MHRA 】

• アーユルベーダ製品, 漢方薬にヒ素と水銀

Arsenic and mercury in Ayurvedic and traditional Chinese medicines

通知日:2005/11/09

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS GET PAGE&useSecondary=true&ssDocNa me=CON2022537&ssTargetNodeId=663

本年8月(医薬品安全性情報 Vol.3 No.19)に続いて、ヒ素を含有するアーユルベーダ製品と水銀を含有する漢方薬がパッケージの写真入りで公表された。

◇関連情報

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

Vol.3 (2005) No.22 (11/17) R12

【 米 FDA 】

● ['Avinza'] (morphine sulfate 徐放性カプセル): 服用時の飲酒は禁忌

 $['Avinza'] (morphine\ sulfate\ extended-release\ capsules):\ product\ labeling\ updated$

FDA MedWatch

通知日:2005/10

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/AVINZA_DHCP_Letter_Oct2005.pdf

Ligand Pharmaceuticals 社から医療従事者に対して、morphine sulfate 徐放性カプセル剤 ['Avinza']服用時の飲酒の危険性に対する警告を強調する処方情報の改訂が通知された。 ['Avinza'] とアルコールを含有する製剤の併用も不可とされている。['Avinza']服用時に飲酒すると、morphine の急速な放出が起こり、体内の薬物濃度が致死量まで上昇する可能性がある。高濃度の morphine は呼吸抑制あるいは停止を起こす可能性があり、昏睡から死に至ることもある。

本年 7 月,同じ麻薬性鎮痛薬徐放性カプセル剤である['Palladone'](hydromorphone hydrochloride)は同様の理由により販売停止となっている(医薬品安全性情報 Vol.3 No.14)。

【米FDA】

• ['Zevalin'](ibritumomab tiuxetan): 重篤な皮膚および皮膚粘膜反応

Important Drug Warning:['Zevalin'](ibritumomab tiuxetan)

FDA MedWatch

通知日:2005/10/28

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Zevalin_dearhcp.pdf

Biogen Idec 社より, ['Zevalin'](ibritumomab tiuxetan)の処方情報に追加された新規の安全性情報について通知された。['Zevalin']は beta 線核種 Y-90 を結合した抗 CD20 モノクローナル抗体であり、非ホジキンリンパ腫に対して適応がある。

['Zevalin']治療レジメンに関連する重篤な皮膚反応や皮膚粘膜反応(時として致死的)の市販後報告がある。同様の事象は、['Zevalin']治療レジメンに含まれる['Rituxan'](rituximab)にも関連している。['Zevalin']治療レジメンを行う際は、これらの反応のリスクの可能性を検討すべきである。重篤な皮膚反応や皮膚粘膜反応を発症した患者は、['Zevalin']治療レジメンを中止し、速やかに医学的な評価を受けるべきである。

2005年9月,処方情報の枠組み警告,警告および副作用の項が改訂され,新規の重要な安全性情報が追加された。改訂された処方情報の全文を同封し,変更の要約を下記に示す。

◇枠組み警告

本項目は下記の情報を追加した。

重篤な皮膚反応および皮膚粘膜反応: ['Zevalin']の治療レジメンに関連して, 重篤な皮膚反応や皮膚粘膜反応(時として致死的)が市販後に報告されている。重篤な皮膚反応や皮膚粘膜反応を発症した患者は, ['Zevalin']治療レジメンを中止し, 速やかに医学的な評価を受けるべきである。(警告および副作用の項参照)

◇警告

本項目は下記の情報を追加した。

重篤な皮膚反応および皮膚粘膜反応(枠組み警告および副作用の項参照):['Zevalin']治療レジメンを行った患者において、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、水泡性皮膚炎、剥脱性皮膚炎が市販後に報告されている。これらの事象の中には致死的なものもあった。反応の発症時期はさまざまで、急性(数日以内)も遅発性(3~4ヶ月)もあった。重篤な皮膚反応や皮膚粘膜反応を発症した患者は、['Zevalin']治療レジメンを中止し、速やかに医学的な評価を受けるべきである。

◇副作用

本項目は下記の情報を追加した。

['Zevalin']治療レジメンにより生じた最も重篤な副作用は、長期の重篤な血球減少、感染症(始めは主に細菌性)、血小板減少性の出血(致死的)およびアレルギー反応(気管支痙攣や血管浮腫)等である。また、['Zevalin']治療計画を行った患者は骨髄性悪性腫瘍や骨髄異形成を発症している。Rituximab の注射の後に致死的な注入反応が生じている。

市販後報告によれば、皮膚反応や皮膚粘膜反応が['Zevalin']治療レジメンに関連している。これらの反応の詳細な記述は、**枠組み警告や警告**を参照。

新規のラベリングは 2005 年 9 月以降に製造の['Zevalin'] (ibritumomab tiuxetan) キットに使用される。

- ◎ibritumomab tiuxetan(抗悪性腫瘍剤, 抗CD20モノクローナル抗体放射線治療製剤) 国内: PhaseII 終了(2005/11/16 現在) 海外: 発売済
- ◎リツキシマブ〔rituximab, 抗悪性腫瘍剤, 抗 CD20 モノクローナル抗体〕 国内:発売済 海外:発売済

Vol.3 (2005) No.22 (11/17) R05

【 カナダ Health Canada 】

• Health Canada が一部の中国産やせ薬を服用しないよう消費者に警告

Health Canada advises consumers not to use certain herbal weight loss products from China Advisory

通知日:2005/11/09

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_121_e.html

Health Canada から、中国産のやせ薬として国内に持ち込まれる可能性のある未承認製品を服用しないよう消費者に対する警告が出された。これらの製品は処方薬 sibutramine を含有し、sibutramine は使い方を誤ると重篤な健康被害をもたらす可能性がある。

警告の対象となった製品は以下の通りである。RS Slim & Fit, Xianting Qianzhisu, Menze Qianweisu, Shou Shen Dan-Xiao Nan Wan, Kartien Slimming Herbs Capsules, Kartien Trimming Formula。

◎シブトラミン[sibutramine, セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(抗肥満剤)]国内: Phase III (2005/11/16 現在) 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

[EU EMEA]

• EU 内での['Bextra'](valdecoxib)の販売権停止に関して EMEA からの声明

EMEA public statement on the suspension of the marketing authorisation for ['Bextra'] (valdecoxib) in the european union

Public Statement

通知日:2005/10/27

http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/35823405en.pdf

2005 年 10 月 13 日, EC(欧州委員会)は 2005 年 6 月の EMEA 勧告を承認し, ['Bextra'] (valdecoxib)の販売権停止の決定を発表した。

COX-2 阻害剤のレビューを行う中で、EMEA の CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)は、特に心血管系の安全性と重篤な皮膚反応に関するvaldecoxibの安全性データの評価結果から、販売権を停止するよう勧告した。

(http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20776605en.pdf 参照)

CHMP は、['Bextra']は重篤で予測不可能な皮膚副作用の発生のため安全な使用が不可能であるという意見であった。このことは valdecoxib の全体的なベネフィット/リスクバランスに影響を及ぼし、承認された適応には不適とされた。また、適応の制限や適当な禁忌事項の追加によって安全使用をはかることも不可能であり、CHMPは['Bextra']の販売権の停止を勧告した。

CHMP の意見を基に, EC は 2005 年 10 月 13 日, ['Bextra']の販売権停止の決定を発表した。 背景となる情報や科学的考察は以下の添付書類を参照。

◆添付書類

◇科学的考察

○重篤な皮膚作用に関する安全性

Valdecoxib が重篤な皮膚副作用を生じる傾向は、他の COX-2 阻害剤に比較して強く、celecoxib に比較すると重篤な皮膚副作用の発症率は $3\sim4$ 倍高い。両剤の四半期ごとの報告率を検討すると、celecoxib に比較して valdecoxib による発症率は $12\sim14$ 倍に上ることもあり、最も少ない期間でも $3\sim4$ 倍である。さらに、それぞれの薬剤の市販後最初の 2 年間で、valdecoxib は重篤な皮膚副作用の報告が celecoxib の 8.6 倍、rofecoxib の 18.2 倍というデータもある。

Valdecoxib 使用と重篤な皮膚副作用(例:多形紅斑;スティーブンス・ジョンソン症候群;中毒性表皮壊死融解症)には明らかな因果関係があると CHMP は結論付けた。

Valdecoxib に関連する重篤な皮膚副作用の発症は予測不可能であり、予防手段が見つかっていない。この皮膚毒性のリスクはこれに見合う高い治療効果のベネフィットがない限り容認しがた

11

Valdecoxibの販売権者から適応を限定して安全使用をはかる提案があったが、CHMPは限定されて適応においても重篤な皮膚副作用の発症リスクを上回るベネフィットが期待できるエビデンスはないと判断した。

したがって CHMP は MAH によるデータの評価の結果, 骨粗鬆症や関節リウマチの治療および 初期の月経困難症の治療における症状の緩和に対し, valdecoxib のベネフィット/リスクバランスは 好ましいものではなく, 販売権を停止すべきであるとみなした。

◎バルデコキシブ (valdecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: Phase II 終了 (2005/11/16 現在) 海外: 販売停止 (2005/04/07 現在)

Vol.3 (2005) No.22 (11/17) R07

WHO EDM

Bacitracin, fusafungine, gramicidin, tyrothricin 一局所投与抗生物質製剤の回収(仏)
Bacitracin, fusafungine, gramicidin, tyrothricin — Locally administered products withdrawn
WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4, 2005—Regulatory Matters

通知日:2005/11/04

http://www.who.int/medicines/publications/pn2005_4.pdf

2005 年 9 月 30 日付で, 仏の医薬品規制当局 AFSSAPS (Agence française de securité sanitaire des produits de Santé) は, 抗生物質 bacitracin, fusafungine, gramicidin, tyrothricin 局所投与用 (経鼻もしくは中咽頭投与) 製剤について, 治療上で十分な有効性が示されなかったため, 市場からの回収を命令した。また当局は, このような措置が抗生物質の耐性菌株の発生も防止すると考えている。2 年前, 当局は同様の理由により, framycetin, neomycin, sulfasuccinamide の 3 剤の回収を命令した。これらの措置は, 抗生剤の適正使用を推進する仏国内およびヨーロッパの対策プログラムの一環として, AFSSAPS が最近行った局所用抗生剤のレビューに基づくものである。

猫 文

- 1) Letter to prescribers. AFSSAPS, 19 July 2005 (http://recherche.sante.gouv.fr)
- ◎バシトラシン(bacitracin, 抗生物質製剤)国内:発売済 海外:発売済
- ◎fusafungine(抗生物質製剤)海外:発売済
- ◎グラミシジン(gramicidin, 抗生物質製剤)国内:第14改正日本薬局方収載品 海外:発売済
- ◎tyrothricin(抗生物質製剤)海外:発売済

.

[WHO EDM]

Meloxicam - 未成年の関節リウマチへの適応追加と心血管および消化管リスクに関するラベルの 改訂(米国)

Meloxicam-Juvenile rheumatoid arthritis indication: label updated

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4, 2005—Regulatory Matters

通知日:2005/11/04

http://www.who.int/medicines/publications/pn2005_4.pdf

米国の['Mobic'](meloxicam)のラベルに、未成年の関節リウマチの適応の追加に加えて、NSAID 関連の心血管リスクや消化管リスクについての警告が追加された。改訂された['Mobic'](meloxicam)のラベリングは、NSAID は致死的な心筋梗塞、心血管血栓性事象や卒中発作のリスクを上昇する可能性があるため、冠動脈バイパス術の周術期の治療に禁忌であると記載されている。また消化管の有害事象に関する強調警告も追加された。適応の項目では患者に対し、meloxicamの使用前にベネフィットとリスクおよびその他の治療法を検討し、最低効果用量を最短期間使用するよう記載を改訂した。心血管リスクを強調する同様の文章が警告の見出しの下に追加され、消化管潰瘍形成、穿孔や出血に関する文章が改訂されている。卒中発作、高血圧やうっ血性心不全の警告、および NSAID が皮膚反応を生じる可能性があるとの警告もラベルに追加されている。毒性および腎障害に関する情報は、使用上の注意欄から警告欄に移動している。

文 献

- Mobic adds juvenile rheumatoid arthritis indication, cardiovascular black box warnings. FDA Reports - Pink Sheet - Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology, 22 August 2005, 67: 15, No. 34.
- ◎メロキシカム(meloxicam, 選択的 COX-2 阻害剤)国内:発売済 海外:発売済

Vol.3 (2005) No.22 (11/17) R09

WHO EDM

Nabumetone 一腎への影響に対してラベリングの強化(米国)

Nabumetone—Stronger labelling for renal effects

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4, 2005—Regulatory Matters

通知日:2005/11/04

http://www.who.int/medicines/publications/pn2005_4.pdf

['Relafen'] (nabumetone) の米国内のラベリングが、腎への影響に関する使用上の注意を強化するため改訂された。改訂後の['Relafen'] (nabumetone) のラベリングでは、中等度から重篤な腎

障害のある患者に対する推奨用量(最大開始用量と最大 1 日用量, 用量調整を含む)が記載され、上記の腎障害の患者に使用する場合は注意を要するとの記述を含んでいる。['Relafen'] (nabumetone)の臨床薬理と用法用量の項目は、腎障害に関する推奨事項を反映して改訂された。また、経口ステロイド剤を NSAID と併用した場合、消化管出血のリスクファクターの一つとなることが追加されている。

文 献

- Relafen labelling revision includes stronger renal effects precaution. FDA Reports Pink Sheet -Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology, 22 August 2005, 67: 16, No. 34.
- ◎ナブメトン (nabumetone, 非酸性 NSAID) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3 (2005) No.22 (11/17) R10

WHO EDM

抗 TNF alfa 製剤 一潜状結核の活性化に新しい予防法(仏)

Anti-TNF alpha products—New measures to prevent activation of latent tuberculosis

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4, 2005—Safety of Medicines

通知日:2005/11/04

http://www.who.int/medicines/publications/pn2005_4.pdf

仏の医薬品当局 AFSSAPS は、抗 TNF alfa 製剤での治療中に発症する可能性のある潜状結核に対する活性化予防と新しい治療法を推奨している。通達の改訂は、仏国内で販売されている Wyeth 社の['Enbrel'](etanercept)と Abbott 社の['Humira'](adalimumab)を含む。勧告によれば、患者は抗 TNF alfa 剤の使用前と使用中にツベルクリン皮膚反応テストを受けるべきであり、ツベルクリン皮膚テストの反応が5mm以上の場合、結核に対する治療を受けるべきである(以前の勧告では 10mm 以上)としている。当局はこのような結核の症例の治療には、比較的高用量のisoniazid(5 mg/kg/日,以前の推奨用量は 4 mg/kg/日)を用いるべきであると通達している。しかしrifampicinとisoniazidを併用する場合は、isoniazid 4mg/kg/日が推奨用量である。

汝 献

1) AFSSAPS, 26 July 2005 (http://recherche.sante.gouv.fr)

[WHO EDM]

ビンカアルカロイドーくも膜下腔への誤投与による死亡(仏)

Vinca alkaloids—Intrathecal administration reported

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4, 2005—Safety of Medicines

通知日:2005/11/04

http://www.who.int/medicines/publications/pn2005 4.pdf

静脈投与剤の['Eldisine'](vindesine)を誤ってくも膜下腔投与した新たな症例が報告された。フランス国内の医薬品調査システムでは、過去 3 年間で同様の症例が、vincristine に関して 3 件、vindesine に関して 1 件報告されており、すべての患者が死亡している。また、Lilly Research Laboratories によれば、全世界では vindesine、vinblastine もしくは vincristine に関連する同様の症例 66 件の記録がある。化学療法においてくも膜下腔投与と静注を同時に行う計画は混乱による投与過誤を生じやすく、対策として同日の投与を避けること、朝に静脈注射、午後にくも膜下腔投与を行うこと、などが推奨される。ビンカアルカロイドのくも膜下腔投与は死亡のリスクに関連があり、['Eldisine'](vindesine)、['Velbé'](vinblastine)や['Oncovin'](vincristine)の製品情報にも記載されている。

文 献

- 1) Goebel F. Accidental intrathecal administration of vincaalkaloids: risk of death. Vigilances, August 2005, 28:3.
- ◎ビンデシン(vindesine, ビンカアルカロイド系抗癌剤)国内:発売済 海外:発売済
- ◎ビンブラスチン(vinblastine, ビンカアルカロイド系抗癌剤)国内:発売済 海外:発売済
- ◎ビンクリスチン(vincristine, ビンカアルカロイド系抗癌剤)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