

# 医薬品安全性情報 Vol.4 No.09 (2006/05/02)

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/jindex.html>

### 各国規制機関情報

- Yellow Card Scheme への患者報告についての評価[英 MHRA] .....2
- Promethazine: 重篤な呼吸抑制に関しすべての製剤でのラベリング改訂(小児での使用)[米 FDA] .....3
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂(2006年1月分)[米 FDA] .....5
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.2[カナダ Health Canada]
  - Tenofovir[‘Viread’]および NSAID 併用: 急性腎不全.....9
  - 副作用報告－2005年.....11
  - Isotretinoin[‘Accutane’]: 心筋梗塞, 脳血管障害および血栓塞栓性障害.....13
- EMEA: 2005年の年次報告書[EU EMEA] .....14

注: [‘○○○’]○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報 (2006/04/26 現在)

Vol.4 (2006) No.09 (05/02) R01

【 英 MHRA 】

● Yellow Card Scheme への患者報告についての評価

**Evaluation of patient reporting to the Yellow Card Scheme**

通知日 : 2006/04/20

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023600&ssTargetNodeId=387](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023600&ssTargetNodeId=387)

2005年1月17日に開始された新たな副作用報告システム Yellow Card Scheme を通じて、患者は医薬品に関連した副作用の疑いを MHRA に直接報告することができるようになった。長年にわたり、このシステムへの報告は医療専門家からの報告に限られていたが、患者本人とその介護者も対象となった。

今回、NHS Research and Development Methodology Programme\*は MHRA と共同で、Yellow Card Scheme における患者報告についての評価に対する研究計画を募集することになった。本調査プロジェクトは£ 200,000 を上限とする予算を組み、2007年9月1日から2年間の計画である。

◇参考情報

\* : Methodology Programme とは、National Co-ordinating Centre for the Methodology Programme が管理し、英国厚生省 (Department of Health) が出資する調査プログラムである。申請期限は 2006年6月16日。詳細は National Co-ordinating Centre for the Methodology Programme (<http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/nccrm/invitations.htm>)。

◆英国における患者からの副作用報告に関する経緯

患者が 2003 年から telephone helpline NHS Direct へ副作用を直接電話で報告する試みが行われてきたが、South East London に限られていた。報告数は少なく、患者が MHRA に直接報告できないという批判もあり、この試験計画は失敗とみなされた<sup>1)</sup>。患者の Yellow Card Scheme へのアクセスについての検討を受けて、2005年1月に、患者が直接 MHRA へ副作用を報告する試験計画が開始された。患者は Yellow Card (全国 4,000 ヶ所の開業医で入手可能) に記入するか、<http://www.yellowcard.gov.uk> にオンラインで報告するかを選択でき<sup>2)</sup>、2005年10月に試験計画が国家的に開始された。実施初年度は患者からは約 700 件の報告で、医療従事者からの 20,000 件を超える報告に比べ件数は少なかったものの、全般に質の高い報告であったとしている (MHRA)。

## 参考文献

- 1) Metters, J. 2004. Report of an independent review of access to the Yellow Card scheme. London: The Stationery Office.
- 2) RCGP. 2005. Patient reporting of adverse drug reactions. Seven Days, 17-23 January.

## 参考 URL

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2023599&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2023599&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

## Vol.4 (2006) No.09 (05/02) R02

### 【 米 FDA 】

- **Promethazine: 重篤な呼吸抑制に関しすべての製剤でのラベリング改訂 (小児での使用)**

#### **Boxed Warning Added to Promethazine Labeling for Pediatric Use**

#### **FDA CDER**

通知日 2006/4/25

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

Promethazine は、抗ヒスタミン剤、制吐または鎮静剤として小児に広く使用されている。2004 年 12 月にはラベリングの枠組み警告に、禁忌事項として致命的な呼吸抑制のおそれがあるため、2 歳未満の小児に promethazine [‘Phenergan’] の錠剤または坐薬を使用しない旨記載された (通知日 2005 年 1 月 21 日)<sup>1)</sup>。

今回は、2 歳未満の小児に、promethazine すべての製剤 (シロップ剤、坐剤、錠剤、注射剤) を使用しないよう警告が出された。2 歳以上の小児に関しては 2004 年のラベリング改訂と同様に、注意して使用する旨記載されている。これらのラベル改訂は、先発品および後発品についてすでに終了しているが、FDA では、医療従事者、介護者および患者に、promethazine シロップの使用に対しても安全性警告を重ねて行った。

Promethazine は米国では 1951 年に承認されたが、呼吸抑制、過鎮静、アジテーション (興奮)、幻覚、発作またはジストニー反応などの重篤でしばしば生命を脅かす副作用が報告されていた。2000 年には、ラベリングが強化され、2 歳未満の小児には使用しないよう、また、2 歳以上の小児にも致命的な呼吸抑制のおそれがあるので注意して使うよう勧告が出された。このような措置にもかかわらず、FDA には小児での致命的な呼吸抑制の報告が相次いだため、2004 年に [‘Phenergan’] のラベリングの枠組み警告が行われた。

FDA CDER は 2004 年に 1969～2003 年の間に報告された promethazine に関する副作用 125 症例の解析を行った<sup>2)</sup>。対象年齢は生後すぐから 16 歳までの小児であり、各有害事象の症例数は表 1 の通りであった。

表 1: FDA に報告された promethazine の各有害事象 (1969～2003) の症例数

有害事象名	報告された症例数
呼吸器抑制, 無呼吸, 心停止	38
錐体外路系ジストニー反応	29
他の中枢神経系反応	24
発作または発作様活動	15
皮膚反応	12
向精神薬悪性症候群	5

対象年齢は 0～16 歳までの小児。

1.5 ヶ月～2 歳までの小児では, 22 人で呼吸抑制が起こり, うち 7 人が死亡した。22 人のうち 9 人は体重 1kg あたり promethazine 1mg 以下であり, 他の併用薬でも呼吸抑制作用があった。体重あたりの幅広い用量域 (0.45～6.4 mg/kg) で呼吸抑制が起こっていた。Promethazine による死亡, 障害または入院等の重篤な転帰はすべての投与方法 (経口, 直腸, 非経口) で起こっており, 今回の警告が出された。

#### 参考文献

- 1) FDA MedWatch (Web 掲載日 2005/02/17, 通知日 2005/01/21), 2005 年安全性警告: [‘Phenergan’] (promethazine hydrochloride): 医薬品安全性情報 Vol.3 No.5 (2005/03/10) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/5050310.pdf>
- 2) Starke PR, Weaver J, Chowdhury BA., et al, Boxed warning added to promethazine labeling for pediatric use. N Engl J Med. 2005 Jun 23;352 (25):2653.

©プロメタジン (Promethazine, 抗ヒスタミン剤, 制吐剤, 鎮静剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.09 (05/02) R04

【 米 FDA 】

- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂 (2006 年 1 月分)

Detailed View: Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) — January 2006

FDA MedWatch

通知日: 2006/04/17

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2006/jan06.htm>

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2006/jan06\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2006/jan06_quickview.htm)

表 1 の各医薬品製剤の枠組み警告, 禁忌, 警告, 使用上の注意, 副作用の各項目の表示の改訂が行われた。枠組み警告[表 1 の BW (1) ~ (4)]に関しては改訂内容を以下に示す。

**(1) NSAID: 枠組み警告に心血管および胃腸リスク**

心血管および胃腸のリスクについてのラベリングの追加改訂は, FDA が NSAID の販売会社に対し 2005 年 6 月 15 日付けで通知した文書に従ったものである。スティーブンス・ジョンソン症候群に関連した初期症状の記載も含むよう改訂された。

◇詳細については以下を参照のこと

- FDA MedWatch 2005/06/15 Safety Alert

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm>

- 上記情報については, 医薬品安全性情報 Vol.3 No.13 (2005/07/14) にも掲載。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/13050714.pdf>

**(2) Valproate Sodium, Valproic Acid, Divalproex Sodium: 枠組み警告に催奇形性**

バルプロ酸は神経管欠損(例:二分脊椎)等の催奇形性作用があるので, 妊婦は胎児への影響に対しリスク・ベネフィットを考慮すること。特に, 生命に関わらない, 自然に回復可能な病状(例:片頭痛)の治療の場合は留意すべきである。

◎バルプロ酸ナトリウム[Valproate Sodium, Sodium Valproate (JAN), 抗てんかん剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎バルプロ酸[Valproic Acid, 抗てんかん剤] 海外: 発売済

◎Divalproex Sodium (抗てんかん剤) 海外: 発売済

**(3) Tacrolimus (Pimecrolimus): 枠組み警告**

局所用カルシニューリン阻害剤(tacrolimus, pimecrolimus)の長期安全性は確認されていない。

因果関係は確定していないが, tacrolimus[‘Protopic Cream’]等のカルシニューリン阻害剤で治療している患者において悪性腫瘍(例:皮膚およびリンパ腫)の症例がまれに報告されている。した

がって、

- ・[‘Protopic Ointment’]を含む局所用カルシニューリン阻害剤の持続的長期使用は、どの年齢においても避けるべきで、適応はアトピー性皮膚炎に限定される。
- ・[‘Protopic Ointment’]は2歳未満の幼児への適応はない。[‘0.03% Protopic Ointment’]のが2～15歳の子供への適応を持つ。

◇詳細については以下を参照のこと

- ・FDA MedWatch 2006/01/20 Safety Alert

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

- ・上記情報については、医薬品安全性情報報 Vol.4 No.03 (2006/02/09)にも掲載

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/3060209.pdf>

◎タクロリムス (Tacrolimus, カルシニューリン阻害剤, 免疫抑制剤, アトピー性皮膚炎治療剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

◎ピメクロリムス (Pimecrolimus, カルシニューリン阻害剤, アトピー性皮膚炎治療剤)

国内: Phase III (2006/04/03 現在) 海外: 発売済

#### (4) Nimodipine: 枠組み警告

Nimodipine [‘Nimotop’] を静注または他の非経口投与をしないこと。[‘Nimotop Capsule’] の内容物を注射した際に、死亡および重篤な、生命を脅かす有害事象が発生している。

警告: 不注意による静脈内投与により死亡

[‘Nimotop Capsule’] を注射した際に、心停止、心血管虚脱、低血圧、徐脈等の重篤な有害事象または死亡が起きている。

◇詳細については以下を参照のこと

- ・FDA MedWatch 2006/02/15 Safety Alert

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Nimotop\\_DHCP.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Nimotop_DHCP.pdf)

- ・上記情報については、医薬品安全性情報報 Vol.4 No.04 (2006/02/23)にも掲載

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/4060223.pdf>

◎ニモジピン (Nimodipine, Ca 拮抗剤) 国内: Phase III 中止 (1998/08/06 現在) 海外: 発売済

【表 1】

米国商品名 (一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Anaprox /Anaprox DS (naproxen sodium tablets)	(1)	○	○	○	
Ansaid (flurbiprofen tablets, USP)	(1)	○	○	○	
Arthrotec (diclofenac sodium/misoprostol) Tablets	(1)	○	○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Cataflam (diclofenac potassium immediate-release tablets)	(1)	○	○	○	
Clinoril (sulindac) Tablets	(1)	○	○	○	
Daypro (oxaprozin) Caplets	(1)	○	○	○	
Daypro Alta (oxaprozin potassium) Tablets	(1)	○	○	○	
Depacon (valproate sodium injection)	(2)			○	
Depakene (valproic acid capsules and syrup)	(2)			○	
Depakote (divalproex sodium coated particles in capsules) Sprinkle Capsules	(2)			○	
Dolobid (diflunisal) Tablets	(1)	○	○	○	
Elidel (pimecrolimus) Cream 1%	(3)		○		
Feldene (piroxicam) Capsules	(1)	○	○	○	
Indocin (indomethacin) Capsules, Oral Suspension, and Suppositories	(1)	○	○	○	
Lodine (etodolac capsules and tablets)	(1)	○	○	○	
Lodine XL (etodolac extended-release tablets)	(1)	○	○	○	
Motrin (ibuprofen) Suspension 100 mg/5 mL	(1)	○	○	○	
Motrin (ibuprofen tablets, USP)	(1)	○	○	○	
Nalfon (fenoprofen calcium capsules, USP)	(1)	○	○	○	
Naprelan (naproxen sodium) Controlled-Release Tablets	(1)	○	○	○	
Naprosyn (naproxen tablets) Naprosyn (naproxen suspension) EC-Naprosyn (naproxen delayed-release tablets)	(1)	○	○	○	
Nimotop (nimodipine) Capsules For Oral Use	(4)		○	○	
Orudis (ketoprofen) Capsules Oruvail (ketoprofen) Extended-Release Capsules)	(1)	○	○	○	
Ponstel (mefenamic acid capsules, USP)	(1)	○	○	○	
Protopic (tacrolimus) Ointment, 0.03% and 0.1%	(3)		○		
Relafen (nabumetone) Tablets	(1)	○	○	○	
Voltaren (diclofenac sodium enteric-coated tablets)	(1)	○	○	○	
Voltaren-XR (diclofenac sodium extended-release tablets)	(1)	○	○	○	
Parnate (tranylcypromine sulfate tablets)		○			
Aleve (220 mg naproxen sodium) Tablets			○		
Aleve Cold & Sinus (220 mg naproxen sodium and 120 mg pseudoephedrine HCl) Extended Release Tablets			○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Aleve Sinus & Headache (220 mg naproxen sodium and 120 mg pseudoephedrine HCl) Extended Release Tablets			○		
Carbatrol (carbamazepine) Extended-Release Capsules			○	○	
Children's ElixSure IB (100 mg/5 mL ibuprofen) Suspension			○		
Junior Strength Advil (100 mg ibuprofen) Tablets			○		
Effexor (venlafaxine hydrochloride) Tablets			○		
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) Extended-Release Capsules			○		
Midol Extended Relief (220 mg naproxen sodium) Tablets			○		
Amoxil (amoxicillin capsules, tablets, chewable tablets, and powder for oral suspension)				○	
Coly-Mycin M Parenteral (colistimethate for injection, USP)				○	
Crixivan (indinavir sulfate) Capsules				○	
Depakote (divalproex sodium delayed release tablets) Tablets				○	
Depakote ER (divalproex sodium extended-release tablets)				○	
Didronel (etidronate disodium) Tablets				○	
Eryc (erythromycin delayed-release capsules, USP)				○	
Floxin (ofloxacin tablets) Tablets				○	
Keppra (levetiracetam) Tablets and Oral Solution				○	
Levaquin (levofloxacin) Tablets, Oral Solution, and Injection Levaquin (levofloxacin in 5% dextrose) Injection				○	
Miacalcin (calcitonin-salmon) Nasal Spray				○	
Prilosec (omeprazole) Delayed-Release Capsules				○	
Proloprim (trimethoprim) Tablets				○	
Reyataz (atazanavir sulfate) Capsules				○	
Stromectol (ivermectin) Tablets				○	○
Actonel (risedronate sodium tablets)					○
Actonel with Calcium (risedronate sodium tablets with calcium carbonate tablets, USP)					○
Aristopan (triamcinolone hexacetonide injectable suspension, USP) 5 mg/mL, Parenteral					○
Aristopan (triamcinolone hexacetonide injectable suspension, USP) 20 mg/mL, Parenteral					○
Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin for injection)					○
Nexium I.V. (esomeprazole sodium) for Injection					○



米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Zetia (ezetimibe) Tablets					○

略号: BW(boxed warning) = 枠組み警告, C(contraindications) = 禁忌, W(warnings) = 警告,  
P(precautions) = 使用上の注意, AR(adverse reactions) = 副作用

**Vol.4(2006) No.09(05/02) R05**

**【カナダ Health Canada】**

**Tenofovir[‘Viread’]および NSAID 併用:急性腎不全**

**Tenofovir[‘Viread’]and NSAIDs:acute renal failure**

**Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.2**

通知日:2006/04/10

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_e.html)

Tenofovir disoproxil fumarate[‘Viread’]は抗レトロウイルス薬であり、18歳以上の患者における HIV-1 感染治療を適応とする<sup>1)</sup>。ただし、投与に際しては、必ず他の抗レトロウイルス薬を併用する。カナダでは 2003 年 3 月 18 日に承認され、2004 年 3 月 15 日に上市された。製品モノグラフの警告および使用上の注意に記載されているように、市販後 tenofovir の使用に伴い、腎不全、腎機能不全、クレアチニン値上昇、低リン酸血症およびファンコニー症候群\*<sup>1</sup>をはじめとする腎毒性が報告されている<sup>1)</sup>。

Health Canada は 2003 年 3 月 18 日～2005 年 12 月 1 日までに、tenofovir の使用によると疑われる副作用の国内報告を 22 件受けている。このうち 10 件は腎毒性の報告であり、うち 3 件は tenofovir を含む抗レトロウイルス療法に非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を併用した時に認められた。この 3 例について以下に概要を示す。

◇症例 1

53 歳男性。血清クレアチニン値正常。Tenofovir と他の薬剤を 29 ヶ月間併用。多発性関節痛の治療のため indomethacin (100 mg を 1 日 2 回直腸投与)を 5 日間使用したところ、直腸出血、嘔吐、急性腎不全および急性腎尿細管壊死をきたした。Indomethacin および tenofovir を中止後、2 ヶ月間にわたり透析を必要とした。報告の時点では回復していない。

◇症例 2

48 歳男性。C 型肝炎、腹水および肝機能不全の既往歴あり。Naproxen (375 mg 錠 1 日 3 回投与の処方)による治療を開始するまで tenofovir と他の薬剤を 7 ヶ月間併用。2 ヶ月間で 90 錠を服用したのち、急性腎不全および急性腎尿細管壊死により入院。3 日後に死亡。

◇症例 3

49 歳男性。Tenofovir と他の薬剤を 1 年以上併用。骨関節炎のため valdecoxib (20 mg/日)を 2 ヶ月間使用したのち、急性腎不全およびネフローゼ症候群をきたし入院。Valdecoxib および他の

薬剤もすべて中止したところ、副作用が軽減された。

Tenofovir は腎排泄型薬物で、糸球体ろ過と尿細管への能動輸送により腎に排泄される<sup>1)</sup>。腎毒性は近位尿細管での tenofovir の蓄積によるもので、濃度依存性と考えられる<sup>2)</sup>。既知の危険因子を持たない患者で tenofovir による腎不全が報告されている<sup>1)</sup>。しかし、公表された腎毒性の症例報告から、tenofovir 関連の腎毒性をきたす少数の患者には、特定の危険因子が存在する可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。危険因子には、基礎疾患としての腎機能障害、長期使用、低体重、tenofovir 濃度を上昇させる薬剤の併用 (ritonavir 等)、他の薬剤との相互作用等が挙げられる<sup>2~4)</sup>。長期にわたる HIV 感染自体が腎症の発現率を高める可能性がある<sup>2)</sup>。

Tenofovir と腎毒性を起こしやすい薬剤の併用は避け、投与前のクレアチニン・クリアランスが 50 mL/分未満の患者では投与間隔を調節する必要がある<sup>1)</sup>。NSAID は頻繁に使用され、一般用医薬品として販売されている。NSAID は腎毒性を起こす可能性があるため、tenofovir 投与中に使用すると腎不全をきたすリスクが高まると考えられる。

\*1 ファンコニー症候群: 疾患や薬物等により、近位尿細管が障害を受け、アミノ酸、糖、リン酸、重碳酸等の近位尿細管で再吸収される物質が尿中に漏出する疾患の総称。代謝性アシドーシス、Ca 代謝異常、腎性糖尿、低リン血症、低カリウム血症、尿への尿酸排泄の増加等が起こる。

## 文 献

- 1) Viread (tenofovir disoproxil fumarate tablets) [product monograph]. Mississauga (ON): Gilead Sciences Canada, Inc.; 2005.
- 2) Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2005;40:1559-85.
- 3) Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. Expert Opin Drug Saf 2005;4(4):689-706.
- 4) Fine DM. Tenofovir nephrotoxicity - vigilance required [editorial]. AIDS-Read 2005;15(7):362-3.

◎テノホビル [Tenofovir (TDF), 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI), ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.09 (05/02) R06

【カナダ Health Canada】

副作用報告－2005年

Adverse reaction reporting – 2005

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.2

通知日: 2006/04/10

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_e.html)

Health Canadaは、2005年の副作用報告に関する統計データを新方式で公表した。Health Canadaは2005年、健康関連製品（医薬品、血液分画製剤および治療用/診断用ワクチン等の生物学的製剤、自然健康製品および放射性医薬品）の副作用と疑われる新規国内症例10,410例の報告を受けた。これらの症例は、追加報告等を入れると15,001件の報告にのぼったが、症例としてまとめたところ10,410例となった。国内症例の大半は、医療従事者がHealth Canadaに直接または間接的に報告したものである（表1）。報告者（原報告者）別の総症例数に関する分析結果を表2に示す。カナダにおいて、健康関連製品の製造販売業者（MAH）は、国内で発現した重篤な副作用の報告をすべて15日以内にHealth Canadaに提出するよう義務づけられている。また、MAHはカナダのほかに海外で販売した製品について、カナダ国外で発現した重篤かつ予測されない副作用（海外での副作用）をすべて15日以内に報告するよう義務づけられている。

表 1: 2004 年および 2005 年に Health Canada が受けた  
国内副作用症例\*の報告元

報告元	報告を受けた数(%)			
	2004 年		2005 年	
製造業者	6,114	(59.7)	6,482	(62.3)
地方の副作用センター	3,617	(35.3)	3,470	(33.3)
その他†	507	(5.0)	458	(4.4)
合計	10,238	(100)	10,410	(100.0)

\*症例数については 1 症例についての初回報告、追加報告および重複報告を一つにまとめている。

†専門職業団体、療養施設、医療機関、医師、薬剤師、Health Canada 地域監視員、検視官、歯科医および患者等を含む。

表 2: 2004 年および 2005 年の報告者（原報告者）別  
国内副作用症例数\*

	報告数(%)			
	2004 年		2005 年	
薬剤師	3,011	(29.4)	2,592	(24.9)
医師	2,667	(26.2)	2,970	(28.5)
医療従事者†	1,499	(14.6)	1,267	(12.2)
消費者/患者	1,928	(18.8)	2,304	(22.1)
看護師	873	(8.5)	926	(8.9)
その他	260	(2.5)	351	(3.4)
合計	10,238	(100)	10,410	(100.0)

\*症例数については 1 症例についての初回報告、追加報告および重複報告を一つにまとめている。

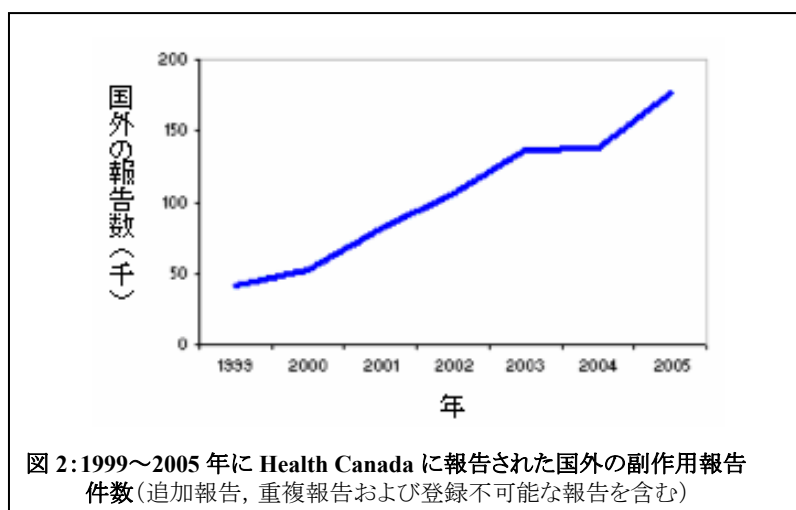
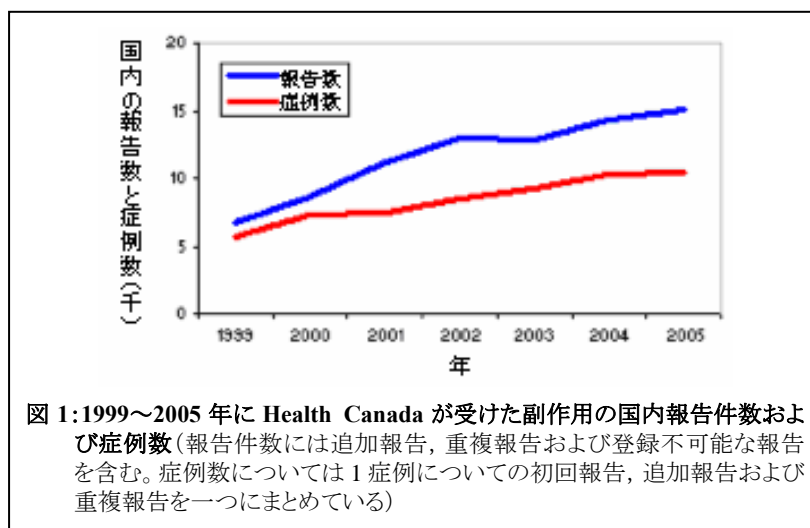
†報告に具体的な職種が明記されていない。

報告を受けた国内症例のうち、7223 例(69.4%)は重篤な副作用に分類された。Food and Drugs Act and Regulations では、重篤な副作用を「用量にかかわらず、薬物に対する有害かつ意図しない反応であり、入院または入院の延長を必要とするもの、先天性奇形を来すもの、永続的または顕著な障害または機能不全に陥るもの、生命を脅かすもの、または死に至るもの」と定義している。重篤かつ予測されない副作用は、「製品表示のリスク情報に性質、重症度または発現頻度が記載されていない重篤な副作用」と定義されている。

カナダ国内での副作用の報告は過去 7 年間にわたり増加し続けており、2005 年には前年を 1.7% 上回った(図 1)。

また、Health Canada は 2005 年、海外からの副作用報告を 176,448 件受けており、1999 年以降 4 倍以上に増加している(図 2)。海外からの報告件数が多いことと Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program(CADRMP、カナダ医薬品副作用監視計画)データベースの容量が限られているため、海外からの報告は国内の副作用データベースに収録していない。

なお、医療用具にかかわる事故は CADRMP データベースに収録されていない。



Vol.4 (2006) No.09 (05/02) R07

【カナダ Health Canada】

Isotretinoin [‘Accutane’]: 心筋梗塞, 脳血管障害および血栓塞栓性障害

Isotretinoin [‘Accutane’]: myocardial infarction, cerebrovascular and thromboembolic disorders

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.2

通知日: 2006/04/10

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_e.html)

Isotretinoin [‘Accutane’]はカナダでは 1983 年から販売されており, 重症の結節性および炎症性ざ瘡, 集簇性ざ瘡および治療不応性ざ瘡の治療に適応をもつ<sup>1)</sup>。

Health Canada は, 発売日から 2005 年 12 月 31 日までの間に, isotretinoin の使用によると疑われる血管障害または心筋梗塞の国内報告を 29 件受けている。卒中発作, 血栓塞栓障害および心筋梗塞の報告 11 件を表 1 に示した。これらはいずれもカナダの製品モノグラフには副作用として記

表 1: カナダでの上市日から 2005 年 12 月 31 日までに Health Canada に提出された isotretinoin との関連性が疑われる心筋梗塞, 脳血管障害および血栓塞栓障害の報告\*の概要

症例	報告された副作用†	年齢/性別	用量 (mg‡)	発症までの期間§	転帰¶	リスクファクター, 基礎疾患または既往歴
1	心筋梗塞	25 歳/男性	80	4 ヶ月**	不明	心疾患のリスクファクターおよび家族歴が不明
2	卒中発作	18 歳/男性	60	2 ヶ月	回復	報告なし
3	卒中発作	20 歳/男性	60	4 日	回復	視覚障害を伴う頭痛, 喫煙者。レイノー症候群, 強皮症, 喘息, アフタの既往歴あり。
4	卒中発作	26 歳/女性	-	2 ヶ月	回復	高血圧
5	脳血管障害	28 歳/女性	40	3 週間	回復	片頭痛の既往歴あり
6	脳血管障害	29 歳/女性	70	2 ヶ月	回復	4 年前から高血圧, 片頭痛, 眼前暗黒感および脳出血を伴う低血糖
7	肺塞栓症	20 歳/女性	50	3 ヶ月	回復	経口避妊薬
8	肺塞栓症	26 歳/女性	40	2 週間	回復	肥満, 高血圧, isotretinoin と経口避妊薬 (2.5 年前より服用) による肺塞栓症歴あり
9	血栓性静脈炎	37 歳/女性	40	53 日	回復 (後遺症あり)	報告なし
10	肝静脈血栓症	15 歳/男性	40	不明	未回復	糖尿病, 高血圧, 抗リン脂質抗体症候群
11	血栓症	48 歳/女性	40	4 ヶ月 †† 不明	報告なし	

\*副作用は過少に報告されており, 使用患者数も販売期間も考慮されていないため, これらのデータを用いて副作用の発現率を求めることはできない。†World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHOART) による。‡副作用発現時の平均一日量。報告者の記載の通り。§投与開始時を起点として推測。¶報告時点。報告者の記載の通り。\*\*用量を 40 mg から 80 mg に増量後 5 週間以内。††Isotretinoin の中止から約 2 ヶ月後。

載されていない<sup>1)</sup>。1件の報告(症例8)には、先天性栓友病\*<sup>1</sup>、ループス抗凝固因子、抗カルジオリピン $\beta_2$ 糖蛋白抗体(抗CL $\beta_2$ -GP抗体)の臨床検査結果が記載されており、いずれも陰性であった。別の報告(症例10)にはループス抗凝固因子の陽性結果が記載されている。

医療従事者は、isotretinoin との関連性が疑われる心筋梗塞、脳血管障害および血栓塞栓性障害をすべて報告すること。

\*1 栓友病:血栓塞栓形成素因により血栓塞栓症を多発する病態を thrombophilia (栓友病)と呼ぶ。

## 文 献

1) Accutane (isotretinoin) [product monograph]. Mississauga (ON): Hoffmann-La Roche Limited; 2005.

©Isotretinoin [レチノイド (retinoid), VitaminA 誘導体, 難治性にきび治療薬] 海外: 発売済

## 【 豪 TGA 】

該当情報なし

## Vol.4 (2006) No.09 (05/02) R08

## 【 EU EMEA 】

### ● EMEA: 2005 年の年次報告書

Annual report of the European Medicines Agency 2005

通知日: 2006/04/

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/emeaar/AnnualReport2005.pdf>

EMEA から 2005 年の年次報告書が公開された。その中の医薬品の安全性の項目に記載されている事項について概要を示す。

## 【医薬品の安全性について】

### ◆主な安全性レビュー

中央認証方式または相互認証方式で承認された医薬品に関して、EMEA は 2005 年に以下のような数多くの重要な安全性問題を扱った。COX-2 阻害剤の安全性については結論を出し\*<sup>1</sup>、NSAID\*<sup>2</sup> および抗うつ剤の選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) に関して安全性レビュー\*<sup>3</sup> を行った。中央認証方式で承認された六価ワクチン (ジフテリア、破傷風、百日咳、インフルエンザ菌 B、ポリオ、B 型肝炎) の成分の B 型肝炎について、長期予防に懸念があることから販売を停止とした。また、患者への癌リスクの懸念から、tacrolimus や pimecrolimus を含む皮膚科用製剤の安全性の検討\*<sup>4</sup> を開始した。Mifepristone 含有製剤 [‘Mifegyne’] についても、安全性および有効性の懸念によりレビューを開始した。

2005 年の傾向の一つとして'pre-referral procedures'(事前照会手続き)の使用が増加した。この手続きは 2003 年にすでに枠組みができており、規制機関による措置が必要であるかを判断するために、CHMP が予備のレビューの段階で安全性に関する懸案事項を調査できるようになった。NSAID のレビューは 2005 年にこの手続きを利用した重要な事例である。

◇参照情報

- \*1: 医薬品安全性情報 Vol.3 No.13 (2005/07/14)
- \*2: 医薬品安全性情報 Vol.3 No.15 (2005/08/11)
- \*3: 医薬品安全性情報 Vol.3 No.09 (2005/05/13)
- \*4: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.07 (2006/04/07)

◆製品情報の迅速な更新

2005 年に 6 件の緊急安全規制(USR)を行ったが、すべて COX-2 阻害剤の心血管安全性に関連するものであった。USR とは、製品情報の変更が処方者や医薬品の使用者に 24 時間以内に緊急に通知される手続きである。

◆リスク管理戦略

EMEA はヨーロッパのリスク管理戦略(ERMS)をさらに発展させるための措置を 2005 年 5 月に発表した。その主要な点は医薬品の安全性モニタリングに対して、改正された EU 薬事法により規定された追加手段の実施、リスク検出、リスク評価、リスク最小化やリスクコミュニケーション領域でのイニシアティブ、EU レベルで科学的手段や専門的知識を最も効率よく利用するための EU 医薬品安全対策システムの強化である。

2005～2007 年の定期的ワークプランの進展において、これらの重要項目の実現を監督するため、専門グループ(ERMS 促進グループ)が組織された。この専門グループは EMEA の管理委員会と各国の医薬品担当機関長官に対し、進捗状況を報告する予定である。

◆Pharmacovigilance

Pharmacovigilance とは、市場における医薬品の継続的なモニタリングプロセスで、その目的は医薬品安全性に関するあらゆるリスクを特定して報告し、副作用を防止することである。Pharmacovigilance の実施により、販売承認保持者、臨床治験のスポンサーおよび規制機関がこのような情報の収集や交換を行い、迅速かつ適切な措置を行うことができる。

◇副作用報告

EudraVigilance データベースへの電子報告が 2005 年 11 月に義務化されたため、2005 年に EMEA が受けた医薬品(中央認証方式による)の副作用報告件数は前年を大幅に上回り 4 万件を超えた(図 1)。

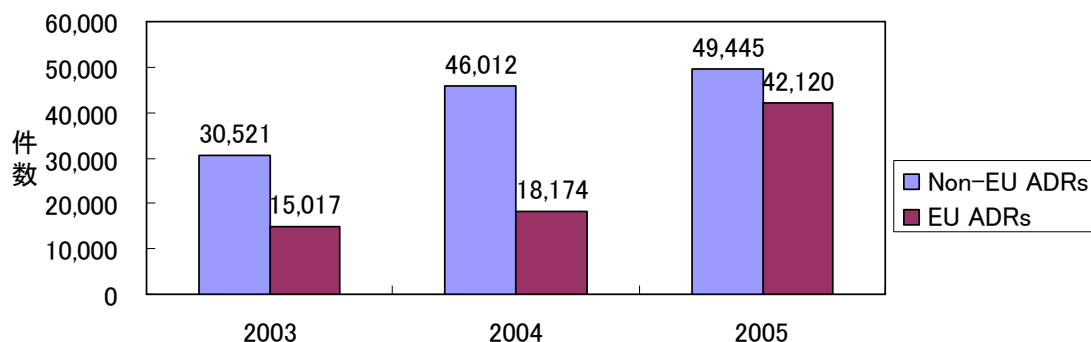


図1: 2003～2005年のEUおよびEU以外の国による副作用報告 (ADR)

#### ◇EudraVigilance の進捗状況

2005 年, EudraVigilance は 23 の各国規制機関と 105 の販売承認保持業者による EudraVigilance の市販後報告モジュール(EudraVigilance Post-Authorisation Module, EVPM)に関して電子報告を用いることにより大きな進展があった。EU 内外で生じた合計 144,786 件の個別症例安全性報告 (Individual Case Safety Report, ICSR) の電子報告を受けた。中央認証方式で承認された医薬品に対して 73,198 件の ICSR が電子報告され, これは 2005 年に中央認証方式で承認された医薬品の副作用の全報告件数の 80%に相当する。

他に欧州経済地域 (EEA) で臨床治験を行った 67 のスポンサーが, 予期せぬ重篤な副作用の疑い (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR) を EudraVigilance の臨床試験モジュール (EudraVigilance Clinical Trial Module, EVECTM) に報告しており, SUSAR に関連して合計 34,352 件の ICSR が報告された。

EudraVigilance には過去の電子データも登録され, 2005 年末には 524,782 件の ICSR が登録された。これは 203,844 人の症例に相当する。電子報告の義務化は 2005 年 11 月に改正 EU 薬事法により導入された。

#### ◇医薬品副作用のシグナル検出手法を強化

EMA は早期に適切な措置を講ずるため, 2005 年中央認証方式で承認された医薬品の副作用シグナル検出を強化する手段を導入した。87 の医薬品に関して合計 880 件の副作用疑いを検出し, 調査を行った。

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 山本 美智子