医薬品安全性情報 Vol.6 No.02（2008/01/24）

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/sireport/index.html

各国規制機関情報

【英 MHRA】

- Varenicline（禁煙補助薬）：うつ病リスクに関する欧州のレビュー 2

【米 FDA】

- Carbamazepine 治療：重篤な皮膚反応発生のリスクと人種または遺伝子型の関係.....3
- Fentanyl 経皮吸収剤(パッチ)：安全使用に関する重要情報.....5

【カナダ Health Canada】

- Modafinil（ナルコレプシー治療薬）：重篤な皮膚反応，過敏症反応，および精神症状に関する新たな警告 7

【NZ MEDSAFE】

- Prescriber Update Vol. 28 No. 1
  - キノロン系抗菌剤による腱障害.....9
  - アミノグリコシド系抗生物質点耳液の聴器毒性.....11

【EU EMEA】

- Varenicline（禁煙補助薬）：医師と患者に向けて自殺念慮/自殺企図の新規勧告を出す必要性があると結論 12

注 1）［‘○○○’］の○○○は当該国における商品名を示す。
注 2）医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

各国規制機関情報（2008/01/11 現在）

Vol.6（2008） No.02（01/24）R01

【 英 MHRA 】

• Varenicline（禁煙補助薬）:うつ病リスクに関する欧州のレビュー

Europe-wide review recommends updates to product information for varenicline〔brand name［‘Champix’］〕

Safety warnings and messages for medicines

通知日:2007/12/14

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033390&ssTargetNodeId=221

Varenicline［‘Champix’］は，欧州での許認可手続きのひとつである中央審査方式により承認された非ニコチン性禁煙補助薬である。Varenicline は，禁煙に伴う強い喫煙欲求および離脱症状を緩和する効果がある。

2006 年 12 月に英国で初めて販売されて以来，MHRA は EMEA との連携により，［‘Champix’］の安全性を厳重に監視してきた。最近，［‘Champix’］の使用に関連した自殺念慮および自殺行動が報告されたことを受け，懸念が生じた結果，これらのデータについて欧州全域のレビューが実施された。入手データの最新の検討結果にもとづいて，同薬を服用した禁煙者でうつ病が報告されていること，また，このうつ病の症状として自殺念慮や自殺行動が現れる場合があることを警告するため，［‘Champix’］の医師および患者向け製品情報を更新するよう勧告がなされた。この製品情報の更新作業は現在進行中である。

参考情報

※詳細は本号の EMEA の項を参照。

◎Varenicline〔バレニクリン，$\alpha_4\beta_2$ニコチン受容体部分アゴニスト，禁煙補助薬〕

国内:申請中（2007/10/31 現在） 海外:発売済

Vol.6（2008） No.02（01/24）R02

【 米 FDA 】

• Carbamazepine 治療：重篤な皮膚反応発生のリスクと人種または遺伝子型の関係

Carbamazepine〔marketed as［‘Carbatrol’］,［‘Equetro’］,［‘Tegretol’］, and generics〕

FDA Alert

通知日：2007/12/12

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm

◆FDA Alert（抜粋）

特定のヒト白血球抗原（HLA）対立遺伝子（アレル）HLA-B*1502 をもつ患者では，carbamazepine 治療により，スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（TEN）といった危険かつ致死的となりうる皮膚反応が著しく多くみられる。この対立遺伝子が認められるのは，南アジアのインド人を含むアジア広域を出自とする患者にほぼ限定される。HLA-B*1502 の遺伝子診断はすでに確立されている。HLA-B*1502 が認められるアジア地域を出自とする患者は，carbamazepine の治療開始前に，HLA-B*1502 のスクリーニングを実施する必要がある。患者がこの遺伝子をもつ場合，重篤な皮膚反応のリスクを明らかに上回るベネフィットが予測される場合を除き，carbamazepine の治療を開始すべきではない。Carbamazepine を数カ月以上服用しても皮膚反応がみられない患者では，carbamazepine 投与に伴う上記の有害事象のリスクは低い。この点については，HLA-B*1502 をもつ患者を含め，どんな人種または遺伝子型の患者にも当てはまる。今回の新規安全性情報は，製品添付文書の更新に反映する予定である。

◇対象患者

スクリーニング対象患者の決定にあたっては，以下の数値をおおまかな指針として考慮する必要がある。

- 中国，タイ，マレーシア，インドネシア，フィリピン，台湾では，10～15%以上の患者がこの遺伝子をもつと考えられる。
- インドを含む南アジアにおける HLA-B*1502 の保有率は中程度であり，平均 2～4%であるが，一部の集団では保有率が高い。
- 日本および韓国では，HLA-B*1502 の保有率は低く，1%未満である。

◇データ概要

Carbamazepine の使用に関連する SJS/TEN の総リスクは，主に白人で構成される国のデータにもとづいて推定されており，新規使用患者 1 万例あたり 1～6 例とかなり低い[1, 2]。最近，WHO および carbamazepine 製造業者への市販後有害事象報告において，一部のアジア諸国の SJS/TEN の発症率が上記推定値の約 10 倍高いことが指摘されている。台湾[3]，欧州[4]，香港[5]の研究では，SJS/TEN の高いリスクが，南アジアのインド人を含むアジア広域の一部の人にほぼ限定的に認め

られる HLA-B 遺伝子の遺伝子変異である HLA-B*1502 に関連することが示されている。

- Hung ら（2006 年）[3] による台湾での症例対照研究では，carbamazepine の使用に関連した SJS/TEN 患者 60 例中 59 例が HLA-B*1502 保有者であり，carbamazepine に忍容性を示す対照群の保有率 4%に比べ，はるかに高かった。これらの結果に加え，曝露人・年あたりの発症者数に関する市販後データから，carbamazepine を投与した HLA-B*1502 を有する患者における SJS/TEN の絶対リスクの初期推定値は 5%であることが示唆された。
- Lonjou ら（2007 年）[4] による，欧州における carbamazepine 投与に関連した SJS/TEN 患者の症例集積研究では，一般集団に占めるアジア人比率が低いことを考慮すると，アジア系の SJS/TEN 患者が非常に多いことを見い出した。患者 12 例中 4 例がアジア系であり，4 例とも HLA-B*1502 を保有していた。
- Man ら（2007 年）[5] による香港の患者の症例集積研究では，carbamazepine 投与に関連した SJS/TEN 患者 4 例全例が HLA-B*1502 の保有者であることが分かった。

文 献

1）Tennis, P and Stern, R.S.（1997）Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology*, 49（2）:542-546.

2）Mockenhaupt, M. et al.（2005）Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*. 64（7）:1134-1138.

3）Hung, S.I. et al.（2006）Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet. Genomics*, 16（4）:297-306.

4）Lonjou, C., et al.（2006）A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*., 6（4）:265-268.

5）Man, C.B.L. et al.（2007）Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, 48（5）:1015-1018.

◎Carbamazepine〔カルバマゼピン，抗てんかん薬，躁状態治療薬，三叉神経痛治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.02（01/24）R03

【 米 FDA 】

• Fentanyl 経皮吸収剤(パッチ):安全使用に関する重要情報

Important information for the safe use of fentanyl transdermal system（Patch）

FDA Public Health Advisory，FDA Alert

通知日:2007/12/21

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/fentanyl_2007.htm

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl_2007HCP.htm

◆公衆衛生勧告

FDA は，患者，介護者，および医療従事者に対し，fentanyl 経皮吸収剤，すなわち fentanyl パッチ〔[‘Duragesic’]およびそのジェネリック医薬品〕の安全使用に関する重要な情報についての注意喚起を目的として，公衆衛生勧告を通知する。Fentanyl パッチは皮膚に貼付するタイプの麻薬性（オピオイド）鎮痛薬であり，持続性の中等度ないし重度の疼痛のため，麻薬性鎮痛薬を 24 時間，数日以上必要とするオピオイド耐性患者の治療を適応とする。

2005 年 7 月に fentanyl パッチの安全使用を強く呼びかける FDA 勧告が出された後も，同パッチを使用した患者の死亡および生命を脅かす副作用に関する FDA への報告が続いている。これらの報告では，手術後の急性疼痛，頭痛，間欠的な疼痛や軽度の疼痛，あるいは fentanyl パッチの適応外使用といった医師による不適切な処方が示唆されている。さらに，患者が誤った使用法で fentanyl パッチの使用を続けていることも示唆されている。誤った使用法とは，使用上の注意に指示されているよりも高頻度に使用する，処方されたよりも多くのパッチを使用する，あるいはパッチに熱源を接触させるといったもので，これらはいずれも fentanyl の血中濃度を上昇させるため危険である。

Fentanyl パッチは極めて強力な麻薬性鎮痛薬である fentanyl を含有している。Fentanyl パッチの適応は，オピオイド耐性の患者で，麻薬性鎮痛薬により常時 24 時間の疼痛管理をしている患者における持続性の中等度ないし重度の疼痛のみである。この点が極めて重要である。なぜならば，オピオイド耐性患者では麻薬性鎮痛薬の危険な副作用に対する抵抗性が，こうした鎮痛薬を時々服用するだけの患者よりも強いためである。オピオイド耐性でない患者では，最低用量の 1 パッチ中の fentanyl 含有量でも呼吸抑制（重度の呼吸困難，徐呼吸，浅呼吸）または死亡といった危険な副作用を引き起こす可能性が十分にある。

FDA は，以下に示す fentanyl 経皮吸収パッチの重要な安全性情報について強調している。

- Fentanyl パッチは，その他の鎮痛薬でコントロール不可能な慢性疼痛があるオピオイド耐性患者のみに使用すべきである。突発性の疼痛，間欠的な疼痛，軽度の疼痛，あるいは手術後の疼痛治療に使用すべきではない。
- Fentanyl パッチを処方する医療従事者およびこれを使用する患者は，次のような fentanyl 過量投与の徴候に注意すること:呼吸困難や徐呼吸/浅呼吸;徐脈;重度の眠気;低体温，冷

汗；歩行または会話の困難；失神/めまい感/錯乱の感覚。これらの徴候が現れたら，患者およびその介護者は直ちに医療機関を受診すること。

- 患者は fentanyl パッチを処方する医師に対し，使用中のすべての医薬品を伝えるべきである。医薬品の中には，fentanyl と相互作用して血中濃度を危険域にまで上昇させたり，重篤かつ生命を脅かす呼吸障害を引き起こすものがある。
- Fentanyl パッチの使用法について，患者およびその介護者に対し説明すること。この重要な情報は，fentanyl パッチの貼付頻度，剥がれたパッチの再貼付，パッチの交換，パッチの廃棄に関する指示も含めて，fentanyl パッチの患者向け情報（patient information）に記載されている。
- 加熱により fentanyl の血中到達量が増加する場合があり，それによって生命を脅かす呼吸障害や死亡に至る可能性がある。
  - 患者は，パッチ貼付中は加熱パッド，電気毛布，サウナ，または加温ウォーターベッド等の熱源の使用または入浴や日光浴を避けるべきである。
  - パッチ貼付中に患者に 39℃ を超える発熱がみられたら，患者または介護者は直ちに担当医に連絡すべきである。

FDA はすべての fentanyl パッチの製造業者に対し，fentanyl パッチに関する情報の更新と患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）の作成を求めている。FDA は，新たな情報を入手次第，最新情報を提供する予定である。

◆医療従事者への勧告と留意事項

- Fentanyl パッチは，2 歳以上のオピオイド耐性の患者で，必要なオピオイド日用量が fentanyl 経皮吸収剤として 25 μg/hr 相当以上の患者における持続性の中等度ないし重度の慢性疼痛の管理を適応とする。オピオイド耐性の患者とは，1 日あたり morphine 60 mg 以上，経口 oxycodone 30 mg 以上，経口 hydromorphone 8 mg 以上，あるいはこれらに相当する量のその他のオピオイドを毎日，1 週間以上使用している患者である。オピオイド耐性のない患者に fentanyl パッチを使用し，致死的な呼吸抑制を起こした例がある。
- Fentanyl パッチの開始用量を決める際は処方情報を参照すること。別のオピオイド鎮痛薬から切替える患者の場合，用量を多めに見積もると初回投与時に致死的な過量投与を招く可能性がある。
- 術後痛，軽度の疼痛，間欠的な疼痛の管理（頓用等）には，重篤または生命を脅かす呼吸抑制のリスクがあるため fentanyl パッチは禁忌である。これまでの fentanyl 過量投与による死亡は，こうした状況で起きている。
- Fentanyl パッチと CYP3A4 阻害剤（ketoconazole, erythromycin, nefazodone, diltiazem, グレープフルーツジュース等）との併用により，fentanyl の血中濃度が上昇し，致死的な呼吸抑制が引き起こされる可能性がある。患者が CYP3A4 阻害剤と fentanyl パッチを長期間併用する場合は，患者を注意深くモニタリングし，必要に応じて fentanyl の用量調節を行うこと。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.3 No.14（2005/07/28），Vol.5 No.20（2007/10/04）

◎Fentanyl〔フェンタニル，オピオイド系鎮痛剤，癌疼痛治療剤〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.02（01/24）R04

【 カナダ Health Canada 】

● Modafinil（ナルコレプシー治療薬）：重篤な皮膚反応，過敏症反応，および精神症状に関する新たな警告

New warnings regarding［‘Alertec’］(modafinil) and severe cutaneous adverse reactions, serious hypersensitivity reactions and psychiatric symptoms

For Health Professionals

通知日：2007/12/18

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/alertec_hpc-cps_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/alertec_hpc-cps_e.pdf

Shire Canada 社は Health Canada と協議の上，modafinil［‘Alertec’］に関する新たな警告について通知する。［‘Alertec’］の製品モノグラフを改訂し，以下の新たな警告および重要な安全性情報を追加した。Modafinil は，ナルコレプシー，閉塞性睡眠時無呼吸/低呼吸症候群，および交代勤務睡眠障害（shift work sleep disorder）の患者の過度の眠気における対症療法を適応としている。

- Modafinil は，生命を脅かす重篤な皮膚等の過敏症反応を引き起こす可能性がある：
  - Modafinil を使用した成人や小児に，中毒性表皮壊死症（TEN），スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS），DRESS 症候群（好酸球増加と全身症状を伴う薬疹）等の重篤な皮膚反応が発現している。
  - Modafinil の使用に伴い，少なくとも 1 例の死亡例を含む血管浮腫，アナフィラキシー反応および多臓器過敏症反応も報告されている。
- Modafinil はいかなる適応においても，小児患者への使用は承認されていない。
- Modafinil は，精神症状を引き起こす可能性がある。

また，

- Modafinil を，左室肥大の既往歴のある，または中枢神経興奮薬の使用に関連して臨床的に重要な僧帽弁逸脱徴候がみられる患者には使用しないよう勧告する。

◆スティーブンス・ジョンソン症候群等の重篤な発疹，および過敏症反応

Modafinil を使用した成人と小児における TEN や SJS の症例がまれではあるが報告されており，カナダでは非致死的な症例が 1 例ある。Modafinil の市販後報告における TEN と SJS の発症率は，一般的な背景発症率（100 万人・年あたり 1～2 例）よりも高い。一般に，報告される症例数は実際の症例数よりも少ないため，報告率は実際より低く推定されていると考えられている。

Modafinil の使用による発疹のうち，どのような発疹が重篤化するかを確実に予測することはできない。したがって，発疹の徴候が現れた時点で，発疹が modafinil に関連しないことが明らかな場合を除き，通常は服薬を中止すべきである。

医師は modafinil 服用患者に対し，発疹，あるいは血管浮腫やアナフィラキシーが疑われる徴候や症状が現れた場合は直ちに服用を中止し，医師の診察を受けるよう指導すべきである。

◆精神症状

Modafinil による治療を受けた成人患者や小児患者において，精神系の有害事象が報告されている。精神病，うつ病または躁病の既往歴のある患者に対する modafinil の使用には注意を要する。Modafinil で治療した患者では精神症状が発現または悪化する可能性があることを考慮すべきである。精神症状が発現した場合，modafinil の服用中止を考慮すること。

患者は，以下の症状が現れた場合，直ちに modafinil の服用を中止し，医師の診察を受けること：皮疹，蕁麻疹，口腔内痛，水疱，表皮剥離。顔，眼，口唇，舌または咽喉の腫脹。嚥下困難，呼吸困難。嗄声。精神的問題を感じる場合。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.23（2007/11/15），Vol.5 No.26（2007/12/26）

◎Modafinil〔モダフィニル，ナルコレプシー治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.6（2008） No.02（01/24）R05

【NZ MEDSAFE】

• キノロン系抗菌剤による腱障害

Tendon disorders with quinolone antibiotics

Prescriber Update Vol. 28 No. 1

通知日：2007/11

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Nov07.pdf

処方者は，キノロン系抗菌剤の使用に伴う腱炎，腱断裂，および腱異常等の腱障害のリスクに留意すべきである。これらの副作用は，早ければ初回投与後数時間以内に発現し，遅いものは投与後6カ月経ってから発現している[1)]。患者には，浮腫，紅斑，鋭い疼痛等腱障害を示唆する症状を認めた場合，特に歩行時や触診時にこうした症状を認めた場合には，直ちに処方した医師に連絡するよう求めることが重要である[1)]。

副作用モニタリングセンター（Centre for Adverse Reactions Monitoring：CARM）がこれまでに報告を受けた腱障害 104 例のうち 69％がキノロン系抗菌剤，主に ciprofloxacin，norfloxacin，および enoxacin の使用に関連していた。オーストラリアでも同様の数字が得られており，報告された腱障害の 75％がキノロン系抗菌剤に関連していた[2)]。

すでにステロイド療法を受けている患者，腎機能不全患者，または高齢者では，こうしたリスク因子がキノロン投与に伴う腱障害の可能性を高めることから，処方者はキノロン系抗菌剤の処方に慎重になるべきである[1)]。

また，腱の損傷が疑われる症状を有する患者については，キノロン系抗菌剤の現在または過去の使用について確認することを勧める。

また，最近の報告は，levofloxacin 等の新世代のキノロン系抗菌剤にも腱障害のリスクがあることを示唆している[1)]。

文 献

1） Gold L, Igra, H. Levofloxacin-induced tendon rupture: A case report and review of the literature. *Journal of the American Board of Family Practice* 2003;16:458-460.

2） Personal communication, 6 July 2007. Executive Officer, Adverse Drug Reactions Unit, Therapeutic Goods Administration, Australia.

◇関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.4 No.04（2006/02/23）

◎Ciprofloxacin〔シプロフロキサシン，ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内：発売済　海外：発売済
◎Norfloxacin〔ノルフロキサシン，ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内：発売済　海外：発売済
◎Enoxacin〔エノキサシン，ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内：発売済　海外：発売済
◎Levofloxacin〔レボフロキサシン，ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.02（01/24）R06

【NZ MEDSAFE】

長時間作用型β刺激薬（LABA）：安全な処方のための注意喚起

LABAs - reminder about safe prescribing

Prescriber Update Vol. 28 No. 1

通知日：2007/11

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Nov07.pdf

最近発表された論文[1, 2]で，吸入用気管支拡張薬である長時間作用型β刺激薬（LABA）により，特に吸入ステロイド薬を併用していない患者において，生命を脅かすエピソードを含む重篤な喘息悪化のリスクが増加する可能性があることが示唆された。LABA には salmeterol および eformoterol〔formoterol（JAN，INN）〕が含まれる。Medsafe および医薬品副作用委員会（Medicines Adverse Reactions Committee）は，処方者に対し LABA の使用に関して以下の点に留意するよう注意喚起した。

- LABA を喘息に対する単剤療法または第一選択の治療として使用すべきではない。LABA を喘息の治療に追加するのは，適切な用量の吸入ステロイド薬で十分にコントロールできない場合に限るべきである。
- 患者には，症状が改善しても医師の助言なしにステロイド療法を中止または減量しないよう警告すべきである。
- 喘息が著しく悪化または急性増悪した患者では，LABA を開始または増量すべきではない。
- 患者が喘息の急性増悪を認めた場合は，直ちに医療機関を受診するよう勧めるべきである。
- LABA と吸入ステロイド薬の通常使用にもかかわらず喘息が悪化した場合には，治療の再評価を行うべきである。

文　献

1）Nelson HS et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial - A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol. *Chest* 2006;129 :15-26.
2）Salpeter SR et al. Meta-analysis: Effect of Long-Acting Beta-Agonists on Severe Asthma Exacerbations and Asthma-Related Deaths. *Ann Int Med* 2006; 144 :904-912.

◇関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】喘息および慢性閉塞性肺疾患における formoterol と salmeterol について MHRA によるレビュー〔Vol.5 No.06（2007/03/22）〕

◎Salmeterol〔サルメテロール，β_2 刺激薬（気管支拡張薬）〕国内：発売済 海外：発売済
◎Formoterol〔ホルモテロール，β_2 刺激薬（気管支拡張薬）〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.6（2008） No.02（01/24）R07

【NZ MEDSAFE】

• アミノグリコシド系抗生物質点耳液の聴器毒性

Ototoxicity with aminoglycoside ear drops

Prescriber Update Vol. 28 No. 1, 2007

通知日：2007/11

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Nov07.pdf

最近，ニュージーランド耳鼻咽喉科頭頸部外科学会（New Zealand Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery）は聴器毒性のある点耳液の使用に関する見解（position statement）を出し，これが *New Zealand Medical Journal* に掲載された [1)]。この見解は，中耳の疾患に対するアミノグリコシド系抗生物質含有点耳液の使用により蝸牛および前庭迷路への局所障害のリスクが生じるという認識を受けて出された。結果として，同学会は，鼓膜穿孔等のように点耳液が中耳に直接入る状態にある患者に対しては，アミノグリコシド系抗生物質含有点耳液の使用をできる限り避けるよう勧告している。現在では，点耳液が中耳に浸透した場合の内耳障害のリスクはわずかながらある（1:1,000～1:10,000）と認識されている。同学会は一般開業医に対し，耳のリスクを有する患者への聴器毒性発現の可能性のある薬剤の使用に関するガイドライン等で見解を出して注意を促してきた。鼓膜が正常な場合にはこれらの点耳液の使用によるリスクはない。

文 献

1） Gilbert J, Dawes PJ, Mahadevan M, et al. Use of ototoxic eardrops: a position statement from the New Zealand Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery. *NZMJ* 2007;120（1258）. www.nzma.org.nz/journal/120-1258/2646

参考情報

※ニュージーランドで入手可能なアミノグリコシド系抗生物質含有点耳液は［‘Sofradex’］（dexamethasone, framycetin, gramicidin の合剤），［‘Soframycin’］（framycetin），［‘Kenacomb Otic’］〔triamcinolone, neomycin（JAN では fradiomycin sulfate），gramicidin, nystatin の合剤〕。日本国内でアミノグリコシド系抗生物質を含有した点耳液は販売されていない。

また，代表的なアミノグリコシド系抗生物質としては，streptomycin（ストレプトマイシン），kanamycin（カナマイシン），gentamicin（ゲンタマイシン），neomycin〔ネオマイシン（フラジオマイシン）〕などがある。

Vol.6（2008） No.02（01/24）R08

【 EU EMEA 】

- **Varenicline（禁煙補助薬）：医師と患者に向けて自殺念慮/自殺企図の新規勧告を出す必要性があると結論**

European Medicines Agency concludes new advice to doctors and patients for［‘Champix’］needed

Press Release, Questions and Answers

通知日：2007/12/14

http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/59551607en.pdf

http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/Champix_Q&A_59565807en.pdf

◆Press Release

EMEA は，成人用禁煙補助薬 varenicline［‘Champix’］使用患者で自殺念慮/自殺企図の症例が報告されていることを周知させるため，医師および患者向けの警告を更新する必要があると結論した。

EMEA の医薬品委員会（CHMP）は，2006 年 9 月に欧州連合（EU）で初めて［‘Champix’］が承認されて以来，安全性を厳重に監視してきた。通常の医薬品安全性監視活動の一環として，［‘Champix’］のすべての有害事象は定期的に分析されている。2007 年 7 月，10 月，11 月には，自殺念慮/自殺企図の症例に関するレビューが実施された。

CHMP は 2007 年 12 月の会議において，［‘Champix’］の製品情報を更新し，同薬を使用する禁煙患者でうつ病が報告されていることについて，医師と患者に警告する必要があると結論した。うつ病の症状として自殺念慮/自殺企図が現れる場合もある。

CHMP は医薬品販売承認取得者（MAH）である Pfizer 社に対し，2007 年 12 月 19 日までに［‘Champix’］の販売承認事項の一部変更申請を提出し，製品情報に上記の変更を組み入れるよ

う要請した。

EMEA は今後，この問題に関する厳重な監視を継続し，さらに懸念が生じた場合には適切な措置を取る予定である。

◆Questions and answers

◇[‘Champix’]とは

[‘Champix’]は varenicline を有効成分とする錠剤であり，成人の禁煙補助薬として使用される。

[‘Champix’]は 2006 年 9 月に欧州委員会（EC）により承認され，欧州連合（EU）域内のオーストリア，ベルギー，チェコ共和国，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，ルクセンブルグ，オランダ，ポルトガル，スロベニア，スロバキア，スペイン，スウェーデン，英国で販売されている。また，アイスランドとノルウェーでも承認，販売されている。

◇[‘Champix’]の安全性に関する問題とは

[‘Champix’]使用者において，自殺念慮（自殺しようと考えること）および自殺企図が報告されている。特に精神衛生上の問題を患者がすでに抱えている場合，禁煙行為そのものがうつ状態を引き起こす可能性があるため，自殺の原因が[‘Champix’]であるかを知ることは極めて困難である。うつ病は多くの場合，自殺念慮を伴っている。

◇EMEA はどのような措置を取っているか

EMEA は現在，[‘Champix’]使用中に自殺念慮または自殺企図がみられた患者について，これまでに受領した報告のレビューを実施している。EMEA の医薬品委員会（CHMP）とその医薬品安全性監視作業部会（Pharmacovigilance Working Party）は 2007 年 12 月の会議において，それまでに入手されている情報と[‘Champix’]の使用の影響について協議した。この会議では，[‘Champix’]の現行の製品情報に自殺念慮に関する警告がまったく記載されていないことが指摘された。

◇EMEA の措置は患者と医師にどのように影響するか

- 基礎疾患として精神障害のある患者に対する[‘Champix’]の使用にリスクがあることを，すでに医師は認識している。医師はこれに加え，禁煙患者がうつ病を発症する可能性についても認識し，必要に応じて患者に助言すべきである。
- [‘Champix’]の使用中に自殺念慮が現れた場合，患者は直ちに服用を中止し，担当医に連絡すべきである。

◇今後，さらなる措置が講じられるのか

CHMP は製品情報の変更について合意し，製造販売承認事項の変更（一部変更）を行うよう Pfizer 社に要請した。また，必要に応じ，医療従事者と患者に対し，さらに勧告を行う。

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.01（2008/01/10）

◎Varenicline〔バレニクリン，$\alpha_4\beta_2$ニコチン受容体部分アゴニスト，禁煙補助薬〕

国内：申請中（2007/10/31 現在） 海外：発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室（Tel: 03-3700-1248，Fax: 03-5717-7180）

竹村 玲子 E-mail: takemura@nihs.go.jp

芦澤 一英 E-mail: kashizawa@nihs.go.jp